

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

**République Algérienne Démocratique et Populaire**

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

كلية علوم الطبيعة والحياة

**Département de Biochimie et Biologie cellulaire et Moléculaire**

قسم الكيمياء الحيوية و

البيولوجيا الخلوية والجزيئية

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Sciences Biologiques

**Spécialité :** Biochimie

**N° d'ordre :**

**N° de série :**

Intitulé :

**L'INTERET DES MARQUEURS TUMORAUX DANS LE  
DIAGNOSTIQUE DE CERTAINES PATHOLOGIES DE CANCER**

**Présenté par :** BOULAHDJAR Asma

**Le 27/06/2022**

BELOUAHEM Mouna Afef

**Jury d'évaluation :**

**Encadreur :** NOUADRI Tahar MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1.

**Examineur :** NECIB Youcef Pr - Université Frères Mentouri, Constantine 1.

**Examineur :** BENNAMOUN Leila MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1.

**Année universitaire**

**2021 - 2022**

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿4﴾ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ ﴿2﴾ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ ﴿3﴾ مَالِكِ يَوْمِ الدِّينِ ﴿4﴾

إِيَّاكَ نَعْبُدُ وَإِيَّاكَ نَسْتَعِينُ ﴿5﴾ أَهْدِنَا الصِّرَاطَ الْمُسْتَقِيمَ ﴿6﴾ صِرَاطَ الَّذِينَ

أَنْعَمْتَ عَلَيْهِمْ غَيْرِ الْمَغْضُوبِ عَلَيْهِمْ وَلَا الضَّالِّينَ ﴿7﴾

# *Remerciements*

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur **Mr. Nouadri Tahar** pour ses précieux conseils, sa patience sa disponibilité, son soutien et sa gentillesse.

Enfin, on remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail

# *Dédicace*

## Dédication Mouna

Au nom de dieu le clément et le miséricordieux louange à ALLAH le tout puissant. C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que je dédie ce travail de fin d'étude à mes chers parents, mes piliers, mes exemples, mes premiers supporteurs et ma plus grande force, qui ont sacrifié leurs vie pour ma réussite et m'ont éclairé le chemin par leurs conseils précieux. Espérant qu'un jour je pourrais leurs rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi, que dieu leur prête santé, bonheur et longue vie. Je dédie ce travail aussi à mon cher frère qui m'a toujours été un très grand appui moral et affectif, à ma chère binôme Asma et mes chères amies qui m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.

# Dédicace

## Dédication Asma

Tout d'abord l'avantage a Allah le tout puissant de m'avoir donné la force, le courage et la patience tout au long de ce travail, de m'avoir guidé sur le droit chemin tout au long de mon parcours.

Ce projet fin d'étude est dédié à ma très chère maman Ghania , la femme idéale, qui a œuvré pour ma réussite par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, merci ma mère.

A mon très cher père Nabil, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit : merci pour les valeurs nobles, l'éducation, le courage, et le soutien permanent venu de toi.

A tonton Aidoun kamel qui m'a toujours poussé et motivé au tout au long de mon parcours.

A mes chers frères et à mon adorable petite sœur Rokia. Je dédie aussi ce travail à A mon très cher binôme Mouna , merci pour tous les moments que nous avons partagé pour réaliser ce travail dont nous gardons un excellent mémorable souvenir, et à toutes mes aimables amies et mes proches qui ont toujours été à mes côtés.

---

# Sommaire

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des Abréviations

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I. Les biomarqueurs et leurs classifications .....</b>	<b>2</b>
<b>I.1. Définition des biomarqueurs .....</b>	<b>2</b>
<b>I.2. L’historique des biomarqueurs.....</b>	<b>2</b>
<b>I.3. Différents types de biomarqueur .....</b>	<b>3</b>
<b>I.3.1. Classification des biomarqueurs selon leur nature biochimique ou la technique ayant permis de développer le biomarqueur .....</b>	<b>3</b>
<b>I.3.1.1. Biomarqueurs génomiques et biomarqueurs transcriptomiques.....</b>	<b>4</b>
<b>I.3.1.2 Biomarqueur protéomique.....</b>	<b>7</b>
<b>I.3.1.3 biomarqueurs métabolomiques .....</b>	<b>10</b>
<b>I.3.2 Classifications des biomarqueurs par catégorie selon les autorités de santé .....</b>	<b>12</b>
<b>I.3.2.1 Biomarqueur validé.....</b>	<b>13</b>
<b>I.3.3 Classifications des biomarqueurs selon leurs fonctions .....</b>	<b>14</b>
<b>I.3.3.1 Biomarqueurs physiopathologiques .....</b>	<b>14</b>
<b>I.3.3.2 biomarqueurs pronostiques .....</b>	<b>14</b>
<b>I.3.3.3 Biomarqueurs prédictifs de la pharmacodynamie et biomarqueurs prédictifs de l’effet thérapeutique .....</b>	<b>15</b>
<b>I.3.4 Classification des biomarqueurs selon la nature de la variable mesurée par la méthode de dosage du biomarqueur.....</b>	<b>15</b>
<b>Chapitre II. Les marqueurs tumoraux.....</b>	<b>17</b>
<b>II. 2. Histoire des marqueurs tumoraux .....</b>	<b>17</b>
<b>II. 3. Le concept de marqueur tumoral .....</b>	<b>18</b>
<b>II. 5. Les caractères d’un biomarqueur tumoraux.....</b>	<b>19</b>
<b>II. 6. Classification des marqueurs tumoraux .....</b>	<b>20</b>

---

II. 6.1. Les protéines onco-fœtales.....	20
II. 6.1.2. L'ALPHA-FOETOPROTÉINE (AFP) .....	21
II. 6.2. Les antigènes de tumeur.....	22
II. 6.2.3. Antigène tumoral 15-3 (CA15-3).....	24
II. 6.3. Les enzymes et dérivés .....	25
II. 6.3.1. Les phosphatases acides prostatiques.....	25
II. 6.3.2. Les phosphatases alcalines .....	26
II. 6.3.3. L'antigène prostatique spécifique (PSA) .....	27
II. 6.3.4. La neuron spécifique éolase (NSE).....	27
II. 6.3.5. Lactate déshydrogénase LDH.....	28
II. 6.4. Les hormones .....	29
II. 6.4.1. Hormone Chorionique Gonadotrope (HCG) .....	29
II.6.4.2. La thyroglobuline (Tg) .....	30
II.7. Localisations tumorales et marqueurs associés .....	31
II.7.1. Tumeurs digestives .....	31
II.7.2. Tumeurs urologiques .....	33
II.7.3. Tumeurs gynécologiques .....	33
II.7.4. Tumeurs diverses .....	34
<b>Chapitre III. Intérêt des marqueurs tumoraux.....</b>	<b>36</b>
III. 1. Introduction .....	36
III. 2. les marqueurs tumoraux les plus fréquents .....	37
III. 2.1. CA15-3 (Cancer Antigen 15-3).....	37
III. 2.1. Le dosage de CA15-3 .....	37
III. 2.1.2. Les normes de CA15-3 .....	37
III. 2.1.3. La demi vie de Ca 15-3.....	38
III. 2.2. L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) .....	38
III. 2.2.1. Le dosage de l'ACE.....	38
III. 2.2.2. Les normes de L'ACE .....	39
III. 2.2.3. La demi-vie d'ACE .....	39
III. 2.3. Cyfra 21-1.....	39

---

III. 2. 3. 1. Le dosage du Cyfra 21-1 .....	39
III. 2.3.2. Les normes de Cyfra 21-1 .....	40
III. 2.4. L'antigène prostatique spécifique (PSA).....	40
III. 2.4.1. Dosage du PSA .....	40
III. 4.2.2. Les normes de PSA .....	40
III. 2.4.3. La demi-vie du PSA .....	41
III. 2.5. L'alpha-fœtoprotéine (AFP) .....	41
III. 2.5.1. Le dosage de AFP .....	41
III. 2.5.2. Les normes de AFP .....	41
III. 3. L'utilité pratique et clinique des biomarqueurs .....	41
III. 4. L'intérêt des biomarqueurs .....	43
III. 4.1. Biomarqueurs pour développer des diagnostics .....	43
III. 4.2. Biomarqueurs pour le Suivi thérapeutique .....	44
III. 4.3. Biomarqueurs et détection des cancers.....	45
III. 4.4. Biomarqueurs et dépistage .....	45
III. 4.5. Biomarqueurs et détection des récives du cancer .....	45
<b>Conclusion .....</b>	<b>47</b>

## Références bibliographiques

## Résumé

---

## Liste des figures

Figure 1 : Historique de la découverte et de l'utilisation des biomarqueurs.....	3
Figure2 : Principe de la technique des puces à protéines et des puces à anticorps.....	9
Figure 3 : Stratégie de recherche de biomarqueurs .....	12
Figure 4 : Différents statuts réglementaires d'un biomarqueur relatifs aux étapes du processus de qualification.....	14
Figure 5 : Le concept de marqueur tumoral .....	18
Figure 6 : Structure tridimensionnelle de ACE.....	21
Figure 7 : Structure tridimensionnelle de AFP.....	22
Figure 8 : Structure tridimensionnelle de CA 125.....	23
Figure 9 : Structure tridimensionnelle de CA19-9.....	24
Figure 10 : Structure tridimensionnelle de PAP.....	26
Figure 11 : Structure tridimensionnelle de PA.....	26
Figure 12 : Structure tridimensionnelle de PSA.....	27
Figure 13 : Structure tridimensionnelle de NSE .....	28
Figure 14 : Structure tridimensionnelle de LDH.....	29
Figure 15 : Structure tridimensionnelle de HCG.....	30
Figure 16 : Structure tridimensionnelle de Thyroglobuline.....	31

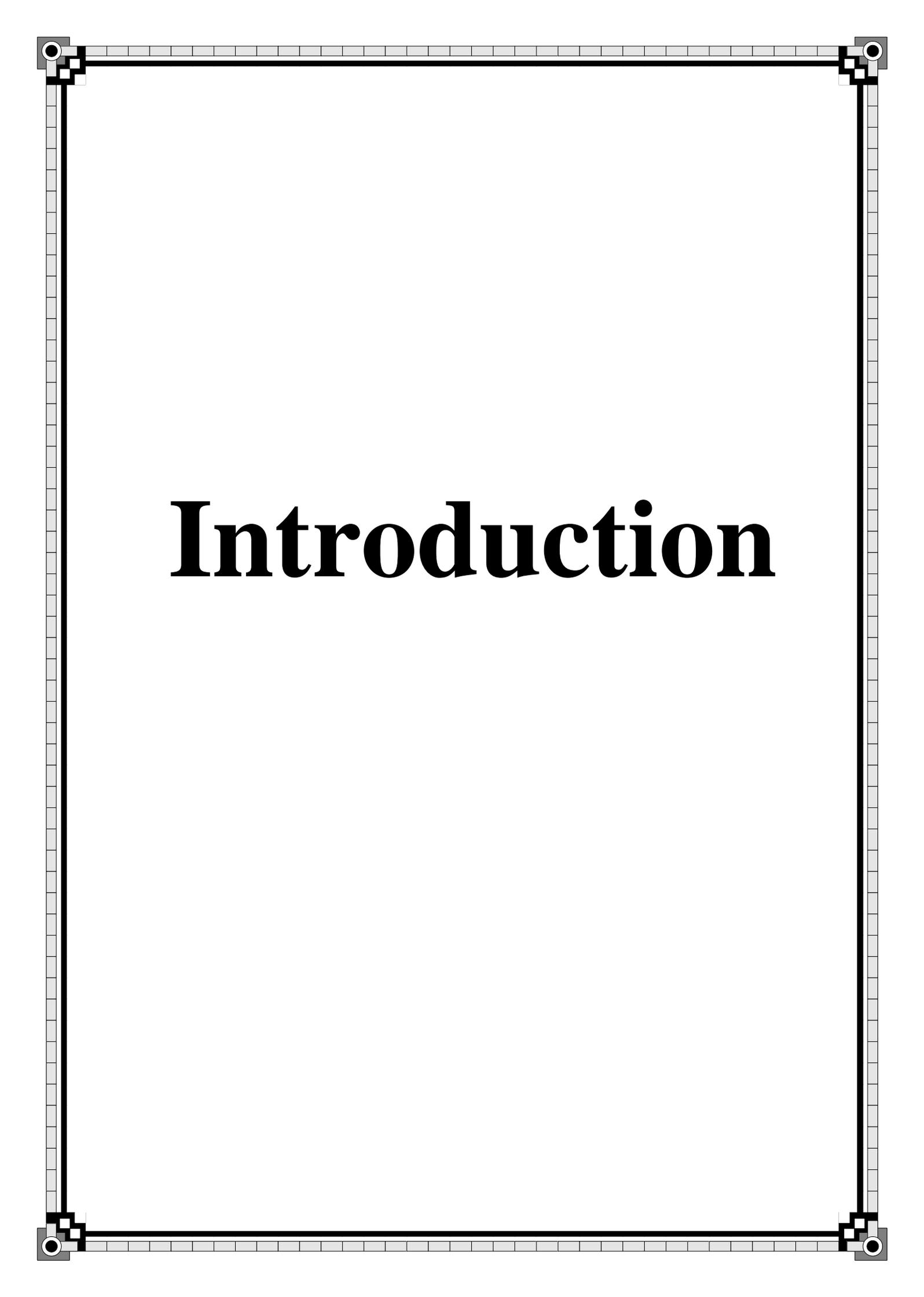
## Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaison des techniques de découverte des biomarqueurs usuelles.....	4
Tableau 2 : Les critères d'un marqueur tumoraux.....	19
Tableau 3 : Tumeurs digestives et marqueurs sériques associés.....	32
Tableau 4 : Tumeurs urologiques et marqueurs sériques associé.....	33
Tableau 5 : Tumeurs gynécologiques et marqueurs sériques associés.....	34
Tableau 6 : Tumeurs diverses et marqueurs sériques associés.....	35
Tableau 7 : Les cancer les plus fréquents et leurs marqueurs tumoraux .....	37

## Liste des Abréviations

<b>ADN</b>	Acide DesoxyriboNucleique
<b>IRM</b>	Imagerie par Resonance Magnetique
<b>PCR</b>	PolyChain Reaction
<b>PCR-FRET</b>	PolyChain Reaction –Fluorescence Resonance Energy Transfer
<b>PCR-RFLP</b>	PolyChain Reaction -Restriction Fragment Length Polymorphism
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marche
<b>ARNm</b>	Acide RiboNucleique messenger
<b>CPG</b>	Chromatographie en Phase Gazeuse
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>ADNc</b>	Acide DesoxyriboNucleique complementaire
<b>ARN</b>	Acide RiboNucleique
<b>RT-PCR</b>	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
<b>SAGE</b>	Serial Analysis of Gene Expression
<b>SNP</b>	Single Nucleotide Polymorphism
<b>NFS</b>	Numération formule sanguine
<b>NIH</b>	National institutes of Health
<b>IgG</b>	Immunoglobulines G
<b>IgM</b>	Immunoglobulines M
<b>IgE</b>	Immunoglobulines E
<b>MALDI/TOF</b>	Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation / Time Of Flight
<b>SELDI / TOF</b>	Surface-enhanced Laser Desorption Ionisation / Time Of Flight
<b>ELISA</b>	Enzime-Linked Immuno Assay
<b>RMN</b>	Resonance Magnetique Nucleaire
<b>VPP</b>	valeur prédictive positive
<b>VPN</b>	Valeur prédictive négative

<b>ACM</b>	Anti Corp Monoclonaux
<b>ACE</b>	Antigène carcino-embryonnaire
<b>AFP</b>	Alpha-fœtoprotéine
<b>CA-125</b>	Cancer Antigen 125
<b>CA 19-9</b>	Cancer Antigen 19-9
<b>CA 15-3</b>	Cancer Antigen 15-3
<b>PA</b>	phosphatases alcalines
<b>PAP</b>	phosphatases acides prostatiques
<b>PSA</b>	Prostatic Specific Antigen
<b>NSE</b>	Neuron Specific Enolase
<b>LDH</b>	Lactate Déshydrogénase
<b>NSE</b>	<b>Neuron Spécifique Enolase</b>
<b>HCG</b>	Hormone Chorionique Gonadotrope
<b>Tg</b>	Thyroglobuline
<b>SCC</b>	Squamous Cell Carcinoma
<b>TSH</b>	Thyroid Stimulating Hormone
<b>CIRC</b>	centre international de recherche contre le cancer
<b>CAC</b>	Centre anti-cancer
<b>CHC</b>	carcinome hépatocellulaire



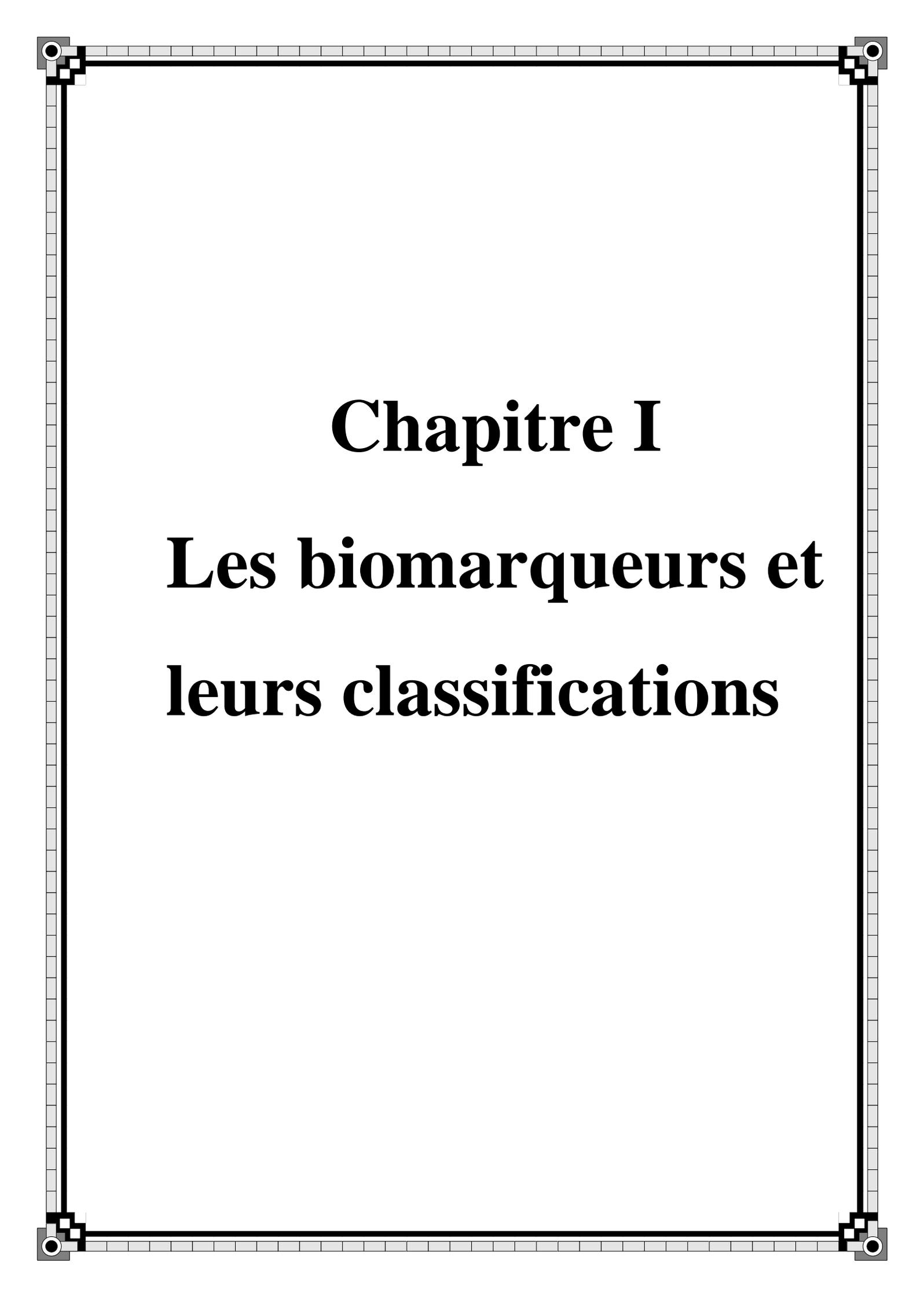
# Introduction

## **Introduction**

Le cancer est une maladie extrêmement complexe. Il est causé par une multitude de dérèglements moléculaires et cellulaires résultant de mutations diverses. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. Il faut éliminer les cellules cancéreuses sans endommager les cellules saines qui sont très similaires au niveau génétique et phénotypique, contrairement à un pathogène extérieure. Ainsi, on peut dépister un cancer à différents stades, cela permet de diagnostiquer tôt certains cancers avant l'apparition des symptômes, et de pouvoir mieux les soigner, mais aussi de limiter les séquelles liées aux traitements utilisées. Ils existent de différentes méthodes de dépistages précoce pour de nombreux types de cancer, par les prises du sang (NFS, marqueurs tumoraux, ionogrammes, créatinines) et même par des examens par exemple (biopsie, cytoponction, frottis, endoscopie, radiologie, échographie, mammographie, IRM, scanner, cœlioscopie ...etc..).

Une des priorités en cancérologie est de réaliser un dépistage et un diagnostic précoce, car plus un cancer est soigné tôt, meilleures sont les chances de guérison.

C'est dans ce cadre que notre travail consiste à présenter d'une part les marqueurs tumoraux qui sont des substances protéine, hormones produites par le tissu cancéreux lui-même ou parfois par le corps en réponse à la croissance de tumeur, leurs différents types et leurs classifications. Notre travail consiste aussi montrer ces marqueurs tumoraux qui peuvent être spécifiques à certains cancers, ou communs a différents cancers, les marqueurs des cancers les plus fréquents, Et d'autre part leurs intérêt dans la détection et le diagnostique de certains types de cancer, à prédire et à surveiller la réponse d'une personne à certains traitements et détecter les récidives.



# **Chapitre I**

## **Les biomarqueurs et leurs classifications**

# Chapitre I. Les biomarqueurs et leurs classifications

## I.1. Définition des biomarqueurs :

Les biomarqueurs et les diagnostics sont les éléments-clés pour diagnostiquer une maladie ou un processus pathogène, pour surveiller les patients pendant leur traitement, pour mesurer la réponse du patient à une exposition ou une thérapie.

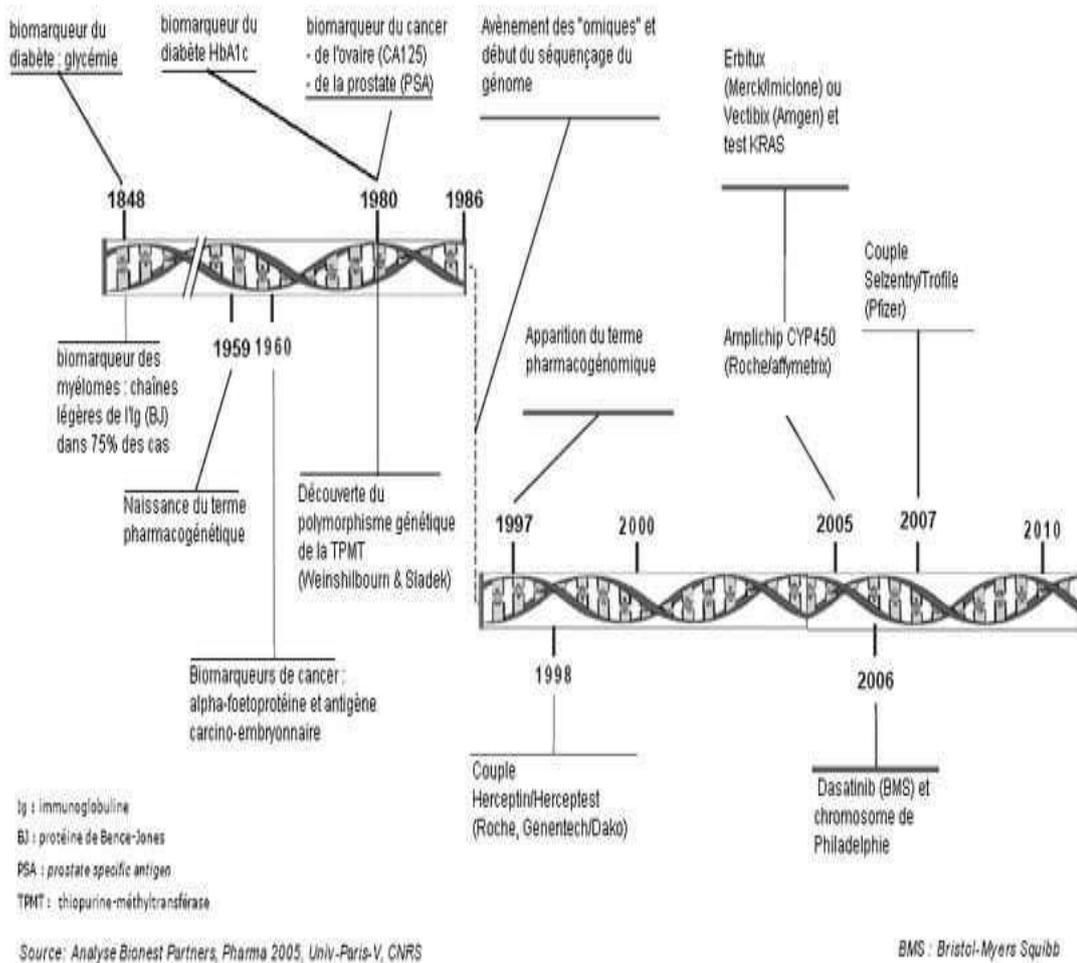
Selon la FDA et le NIH, un biomarqueur (ou marqueur biologique) est une caractéristique définie qui est mesurée comme un indicateur des processus biologiques normaux, des processus pathogènes ou des réactions à une exposition ou une intervention, y compris les interventions thérapeutiques.

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

D'autre part, un biomarqueur est un paramètre mesuré qui sert à évaluer un processus physiopathologique ou physiologique, une maladie ou la réponse de l'organisme à une intervention pharmacologique. Lorsque le paramètre utilisé est le résultat d'un dosage ou d'une mesure à partir d'un échantillon biologique, le terme de biomarqueur est utilisé. Ces biomarqueurs peuvent être diagnostiques, utilisés pour estimer la survenue d'une maladie ou pronostiques, pour suivre la réponse à une intervention thérapeutique ou de substitution (**lasser et al.,2007 ; longrois et al.,2009**).

## I.2. L'histoire des biomarqueurs :

Le concept de biomarqueur n'est pas nouveau, ces derniers font partie des pratiques médicales depuis de nombreuses années mais leur développement s'est accéléré dans la dernière décennie (Figure 1). Dès 1848, la glycémie a été identifiée comme biomarqueur et reconnue tant pour caractériser le diabète que pour évaluer l'efficacité des molécules antidiabétiques. Dans le domaine de la cancérologie, le premier biomarqueur fut découvert également en 1848. Il s'agit de la protéine de bence-jones qui consiste en une chaîne légère d'immunoglobuline éliminée dans les urines au cours de certaines hémopathies et notamment dans le myélome. Sa présence dans les urines contribue au diagnostic et le suivi de son taux permet de contrôler l'efficacité du traitement et l'évolution de la maladie (**Ganier, 2017**).



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

### I.3. Différents types de biomarqueur :

#### I.3.1. Classification des biomarqueurs selon leur nature biochimique ou la technique ayant permis de développer le biomarqueur :

En fonction de la nature du biomarqueur recherché, peuvent être appliquées des techniques de génomique, de transcriptomique, de protéomique ou de métabiologique (figure 3). De ce fait, on parle de biomarqueurs génomiques fondés sur L'ADN, de biomarqueurs transcriptomiques fondés sur L'ARNM, de biomarqueurs protéomique fondés sur les protéines Ou de biomarqueurs métabiologiques pour les métabolites.

**Tableau 1** : Comparaison des techniques de découverte des biomarqueurs usuelles (Scaros et Fisler, 2005).

	Biomarqueur génomique	Biomarqueur transcriptomique	Biomarqueur protéomique	Biomarqueur métabolomique
Technique à bas débit	Technique de séquençage	PCR Northern blot		RMN chromatographie en phase gazeuse
Technique à moyen débit	Spectrométrie de masse	Sage	Spectrométrie de masse Elisa	Chromatographie liquide/spectrométrie de masse
Technique à haut débit	PCR	Puce à ADN	Puce à protéines puce à anticorps	

### I.3.1.1. Biomarqueurs génomiques et biomarqueurs transcriptomiques :

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

Dans le domaine de la génétique, l'étude des variations génétiques a deux principaux domaines d'application : établir une corrélation entre une variation génétique et une pathologie et établir une corrélation entre une variation génétique et des niveaux de réponse à un traitement.

La génomique fonctionnelle vise donc à déterminer la fonction et l'expression des gènes séquencés grâce à leurs produits d'expression (ex : nombre de copies d'ARNm produites) dans différentes conditions (avant et après stimulation) ou selon l'origine du tissu (tissu sain, tissu pathologique, tissu d'origine anatomique variable...). Elle peut ainsi permettre la mise en évidence de gènes physiologiques ou de gènes modifiés corrélés à la présence d'une pathologie

ou a un certain niveau de réponse a un médicament. Ces gènes peuvent alors constituer des biomarqueurs génomiques. De la même manière, la corrélation a un produit d'expression génique peut permettre la mise en évidence de biomarqueurs transcriptomiques (**Marrer et Dieterle, 2007**).

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

Trois étapes sont essentielles dans les techniques visant a identifier des variations géniques telles que les SNP :

L'isolement de l'échantillon génétique (ADN ou ARN), l'amplification et la détection du produit d'intérêt. Au départ, le séquençage du génome pour la mise en évidence de SNP reposait sur des techniques manuelles complexes et extrêmement chronophages telles que l'analyse de l'ADN par hybridation en southern blot.

Relayée ensuite par une technique plus efficace : l'amplification par polymérisation en chaîne (PCR) et l'ensemble de ces déclinaisons selon la technique de détection utilisée (PCR-RFLP en utilisant une enzyme de restriction produisant des fragments de longueurs variable selon les individus, PCR-FRET en utilisant des sondes émettant une énergie de fluorescence, RT-PCR en utilisant une transcriptase inverse). La RT-PCR (« reverse transcriptase-polymerase Chain reaction ») reste à ce jour la technique la plus sensible pour détecter et doser de faible quantité d'ARNm par rapport à d'autres techniques plus récentes, ce qui peut s'avérer utile lorsque l'on est en mesure de ne collecter que des échantillons de taille réduite. Mais le progrès majeur ayant rendu possible le séquençage complet du génome fut la mise au point de séquenceurs automatiques reposant initialement sur la technique de sanger (**Marrer et Dieterle, 2007**).

Pour développer de nouvelles techniques appliquées à la génomique, il faut qu'elles soient suffisamment automatisées pour permettre l'analyse d'un grand nombre d'échantillons en un temps réduit. Dans cette voie, les principales techniques les plus récemment développées pour la

génomique fonctionnelle et la mise en évidence de biomarqueurs génomiques sont les puces à ADN et la bio-informatique (**Marrer et Dieterle, 2007**).

Les puces à ADN permettent de suivre le profil d'expression de centaines de gènes en parallèle. Ces puces à ADN sont des supports solides (verre, silices, polymères) sur lesquels sont déposés des sondes d'ADN simple brin connues en des endroits précis. L'ARNm des cellules étudiées, dont on veut comparer l'expression des gènes avec un étalon, est extrait et amplifié. A partir de cet ARNm, on produit grâce à une rétrotranscriptase de l'ADN complémentaire que l'on marque avec un fluorochrome avant de le mettre en contact avec les sondes de la puce à ADN préalablement préparée. Une réaction d'hybridation entre les sondes d'ADN et l'ADNc peut alors avoir lieu ou non. Cette hybridation est alors mise en évidence en comparant l'intensité du signal émis par le fluorochrome analysé par un scanner à très haute définition à l'intensité du signal émis par l'étalon marqué avec un autre fluorochrome (**Marrer et Dieterle, 2007**).

Si d'un point de vue technique, la génomique atteint actuellement un niveau de fiabilité satisfaisant associé à des coûts abordables, l'analyse des données fournies demeure un point crucial. La bio-informatique et les biostatistiques sont capitales dans ce domaine, le recours à des logiciels de calculs mathématiques étant indispensable pour traiter les quantités importantes de données fournies. Différents logiciels sont disponibles pour chaque technique et n'utilisent pas toujours les mêmes algorithmes mathématiques pour traiter les données. Il est donc important de veiller malgré tout à une certaine uniformité dans les outils bio-informatique appliqués à la génomique utilisée (**Marrer et Dieterle, 2007**).

Faut enfin noter que la génomique s'est déclinée dans des domaines spécialisés tels que la toxicogénomique. La toxicogénomique étudie la relation entre l'expression du génome et les effets indésirables des médicaments ou des substances toxiques sur les cellules, les tissus, les organes et les liquides biologiques. Cette approche permet une meilleure compréhension des phénomènes de toxicité au niveau moléculaire et entrouvre la porte vers la possibilité de prévoir les phénomènes de toxicité. Par exemple, suite à l'exposition à un toxique, de manière directe ou indirecte, un gène se retrouve non exprimé ou son expression est diminuée. La non-expression ou la réduction de l'expression de certains gènes peut avoir des conséquences pathologiques. Ces gènes, si l'on est capable d'établir leur profil d'expression, peuvent constituer des biomarqueurs et être utilisés pour évaluer la sécurité d'un médicament (**Marrer et Dieterle, 2007**).

### I.3.1.2 Biomarqueur protéomique :

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

La protéomique consiste à étudier l'ensemble des protéines d'un organisme, d'un fluide biologique, d'un tissu, d'une cellule ou même d'un compartiment cellulaire. Cet ensemble de protéines est nommé « protéome ». Le protéome est une entité dynamique et complexe. Au sein de chaque cellule, le contenu de protéines se modifie en permanence en fonction des conditions intra ou extra cellulaires. De plus, par le biais de réarrangements, un même gène peut donner naissance à plusieurs protéines. Les protéines peuvent également être modifiées, c'est-à-dire liées à des sucres, des lipides ou bien d'autres groupements chimiques qui vont participer à changer leur fonction. Le protéome contient donc un nombre beaucoup plus important de protéines que le génome ne contient de gènes [2].

Différentes techniques sont disponibles pour identifier une protéine, la doser et/ou déterminer son activité et peuvent ainsi aboutir à mettre en évidence un biomarqueur protéomique : gel d'électrophorèse bidimensionnelle, spectromètre de masse MALDI-TOF ou SELDI-TOF...

L'électrophorèse bidimensionnelle sur gel permet de séparer les protéines en fonction de leur charge (point isoélectrique) et de leur masse. Elle permet ainsi d'établir une carte des protéines exprimées dans un tissu a un moment donné (**Marrer et Dieterle, 2007**).

Le spectromètre de masse MALDI-TOF associe une source d'ionisation a un analyseur de temps de vol et permet de déterminer la masse exacte de fragments peptidiques résultant de la digestion enzymatique des échantillons. Des spectres de masse sont produits et permettent ainsi l'identification des protéines.

La spectrométrie de masse en tandem permet d'identifier une protéine d'intérêt dans un échantillon comportant un mélange complexe de protéines lorsque le spectromètre de masse MALDI-TOF n'est plus utilisable en raison de la superposition des empreintes dans la carte peptidique obtenue. Dans le cas de la spectrométrie de masse en tandem, les peptides issus de la première fragmentation sont à nouveau fragmentés. Les produits de fragmentation sont alors des acides aminés ou des peptides très courts. La séquence complète de la protéine est reconstituée par chevauchement des séquences des différents peptides (**Marrer et Dieterle, 2007**).

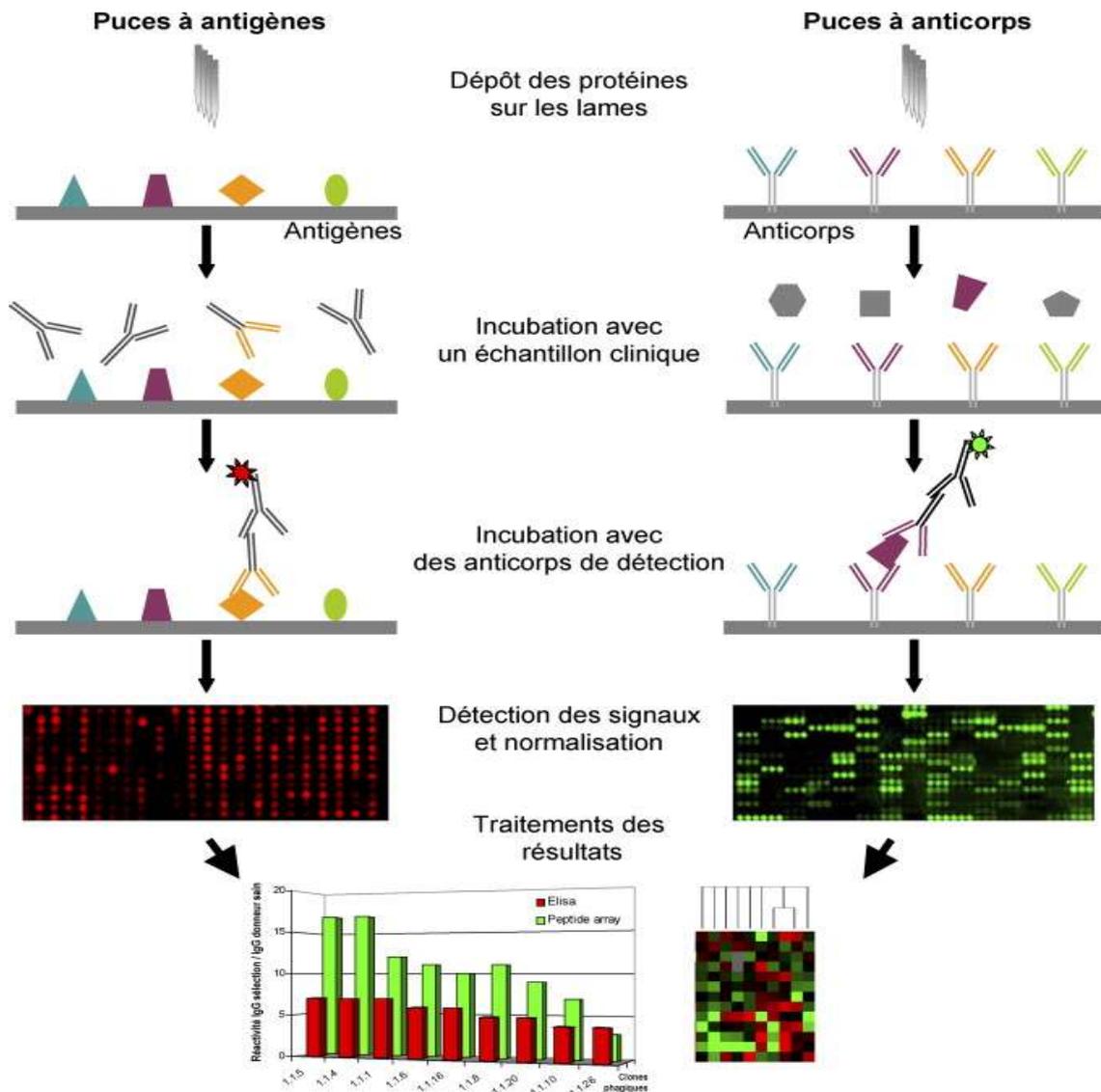
La chromatographie liquide d'affinité est une autre technique d'isolement de protéines. Elle repose sur la reconnaissance hautement spécifique entre une molécule du mélange à séparer et un ligand. Lors d'une première étape de fixation, le mélange contenant la protéine à purifier est chargé sur la colonne d'affinité et seule la protéine présentant une affinité suffisante pour le ligand est retenue sur la phase stationnaire. En continuant à faire passer du tampon dans la colonne, toutes les molécules non adsorbées sur la phase stationnaire sont éliminées lors de la phase de purification. Enfin, la protéine purifiée est éluée de la phase stationnaire (**Marrer et Dieterle, 2007**).

Comme nous l'avons écrit précédemment, les biomarqueurs protéomiques font partie des biomarqueurs les plus courants et les plus anciens. Leur mise en évidence peut se révéler complexe et utilise le plus fréquemment des techniques d'immunodosage. Le développement des antigènes et des anticorps spécifiques de la protéine détectée est une étape supplémentaire dans le développement de ces biomarqueurs protéomiques. Le coût de la technique de dosage doit être raisonnable. Les techniques d'immunodosage restent les méthodes de dosage des biomarqueurs protéomiques les plus favorisées de fait de leur facilité d'utilisation et de leur coût modéré. Des techniques d'immunodosage multiple permettant le dosage simultané de plusieurs protéines comme les « puces protéiques » aussi dénommées « puces à antigène » et les « puces à anticorps » sont les techniques les plus récemment conçues (**Marrer et Dieterle, 2007**).

- **Principe :**

On distingue deux types de puces à protéines à finalité biomédicale, les puces à antigènes et les puces à anticorps (Figure 2). Les puces à antigènes, constituées de protéines et de peptides, peuvent être utilisées pour détecter la présence des anticorps spécifiques dans le sérum et quantifier les immunoglobulines correspondantes chez les sujets atteints de la maladie suspectée. En générale, la détection est réalisée par un anticorps secondaire dirigé contre l'immunoglobuline de reconnaissance. Les puces à anticorps peuvent servir pour détecter, dans

divers échantillons cliniques (cellules, sérum, biopsies, etc.) Des marqueurs ou cibles protéiques. La technique sandwich, couramment utilisée pour ces puces, nécessite un couple d'anticorps dirigés contre deux épitopes différents de la même protéine (Sakanyan et Arnaud, 2007).



**Figure 2** : principe de la technique des puces a protéines et des puces a anticorps (Sakanyan et Arnaud, 2007).

Sur les puces à protéines, la détection des immunoglobulines réagissant avec les molécules spittées est réalisée par des anticorps anti-IgG, anti-IgM ou anti-IgE marqués (en rouge). Sur les puces à anticorps, la détection des protéines-cibles, captées par des anticorps primaires, est réalisée par des anticorps secondaires marqués (en vert). La détection peut être aussi réalisée par

d'autres molécules capables de reconnaître des anticorps avec un tag (par exemple, l'interaction de l'avidine avec l'immunoglobuline biotinylée) (Sakanyan et Arnaud, 2007).

### **I.3.1.3 biomarqueurs métabolomiques :**

La métabolomique est l'étude de l'ensemble des métabolites (petites molécules) présents dans un organite, une cellule, un tissu, un organe ou un organisme à un temps donné et dans des conditions données.

L'analyse métabolomique est une étude dynamique : l'identité et la quantité des différents métabolites dépendent de plusieurs facteurs tels que les nutriments disponibles, les stimuli environnementaux, ou l'état physiologique. L'ensemble de ces métabolites est nommé métabolome.

L'analyse du métabolome permet à la fois d'identifier et quantifier des métabolites qui présentent un intérêt intrinsèque, ou qui sont le reflet d'une activité biologique d'intérêt. La comparaison des métabolomes de deux individus permet de faire le lien entre génotypes et phénotypes, la comparaison des métabolomes d'un même individu dans des conditions différentes permet d'élucider l'influence du milieu sur le phénotype exprimé.

La métabolomique permet une meilleure compréhension de la biologie des systèmes en mettant en évidence des interactions métaboliques qui n'auraient pas pu être détectées avec des approches biochimiques traditionnelles.

Les applications de la métabolomique sont nombreuses et concernent différents secteurs d'activité comme la santé, la nutrition ou l'agro-environnement [3].

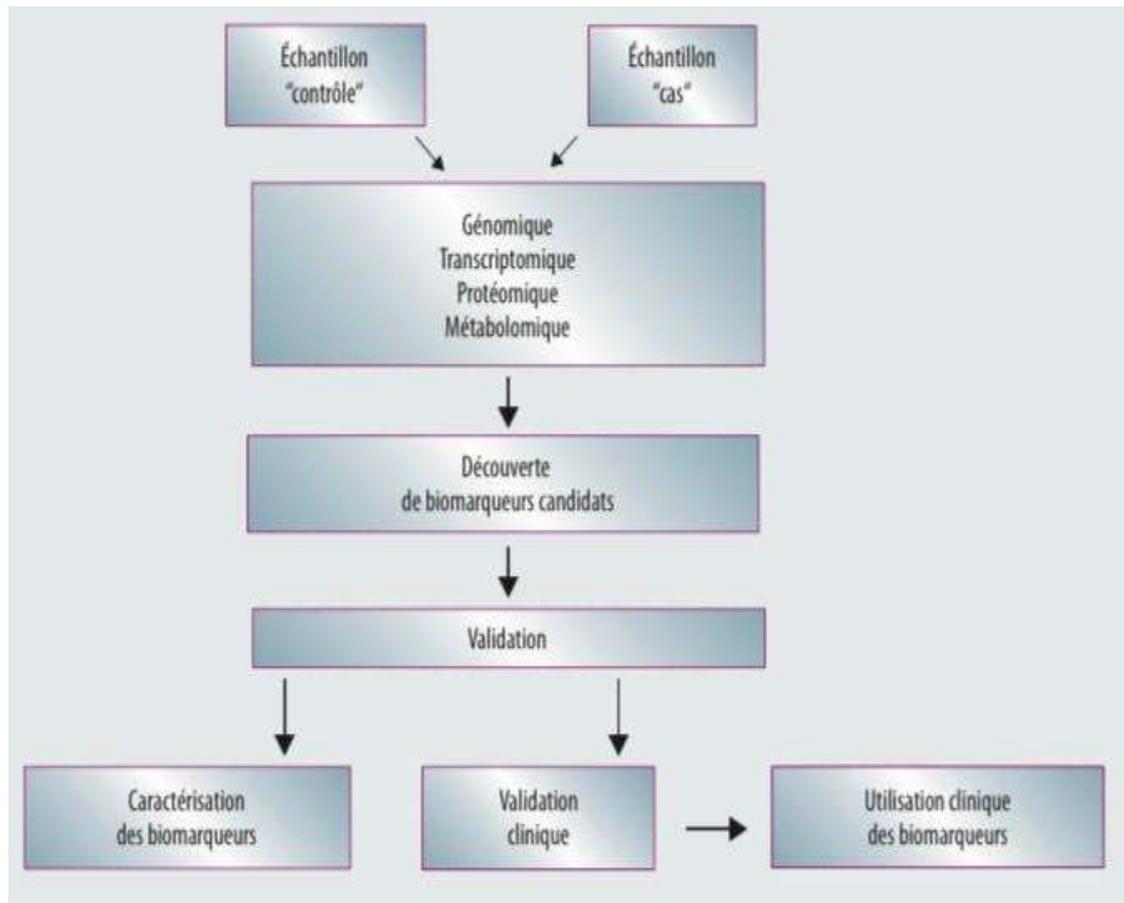
Les techniques analytiques appliquées à la métabolomique sont de deux sortes : certaines techniques permettent de séparer les différents métabolites et les impuretés présents dans les échantillons, d'autres permettent d'identifier les métabolites isolés (Scaros et Fisler, 2005).

Parmi les techniques de séparation, les techniques de chromatographie sont les plus utilisées, notamment la chromatographie en phase gazeuse (CPG). Dans la CPG, le mélange à analyser est vaporisé à l'entrée d'une colonne qui renferme une phase stationnaire solide (chromatographie d'adsorption) ou liquide (chromatographie de partage). Le mélange vaporisé est transporté à travers la colonne à l'aide d'un gaz vecteur ayant le rôle de phase mobile. Les différentes molécules du mélange vont alors se séparer et sortir de la colonne les unes après les autres après un certain temps qui est fonction de l'affinité de la phase stationnaire avec ces

molécules. En sortie de colonne, un détecteur (détecteur à ionisation de flamme, spectromètre de masse...) Analyse et identifie les molécules (**Marrer et Dieterle, 2007**).

Avec la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN) est l'autre technique principalement utilisée pour l'identification des métabolites et éventuellement d'un biomarqueur métabolomique parmi les métabolites identifiés. Cette technique repose sur la propriété des noyaux des atomes dotés d'un nombre impair de protons, de neutrons voire les deux à posséder un spin nucléaire intrinsèque. Soumis à un champ magnétique, un noyau avec un spin non nul s'oriente soit dans le sens du champ magnétique soit dans le sens opposé. Lorsqu'ils sont soumis à une onde radio à la fréquence de résonance, les noyaux atomiques peuvent absorber l'énergie du rayonnement puis la relâcher lors de la relaxation. L'énergie mise en jeu lors de ce phénomène de résonance correspond à une fréquence très précise, qui dépend du champ magnétique et d'autres facteurs moléculaires qui peuvent alors permettre d'identifier le métabolite (**Marrer et Dieterle, 2007**).

L'étude des profils métabolomiques n'en est qu'à ses prémices mais elle comporte certains avantages comme le fait de pouvoir observer les effets cumulés de plusieurs paramètres (stimulation, mutation génique, facteurs environnementaux et effet d'une molécule chimique ou biologique administrée) sur ces profils d'expression, ce qui n'est pas toujours possible avec les autres biomarqueurs intervenant plus en amont dans les processus biologiques. Par exemple, l'analyse de biomarqueurs métabolomiques dans les échantillons urinaires est déjà jugée d'un grand intérêt pour suivre la survenue éventuelle de phospholipidose ou de prolifération incontrôlée des péroxysomes, aucun autre biomarqueur d'une autre nature n'ayant pu être identifié jusqu'ici pour effectuer ce suivi (**Marrer et Dieterle, 2007**) (**Scaros et Fislér, 2005**).



**Figure 3 :** Stratégie de recherche de biomarqueurs [4].

Représentation schématique de la stratégie de recherche de biomarqueurs par l'analyse comparative d'échantillons "contrôle" et "cas". Les techniques globales d'analyse comparative qui peuvent être utilisées sont la génétique, la transcriptomique, la protéomique et la métabolomique. Le nombre d'échantillons à comparer dépend aussi de la technique utilisée. Ces approches permettront de découvrir un ou plusieurs biomarqueurs potentiels dont l'importance dans la pathologie étudiée devra être ensuite validée par d'autres approches plus spécifiques. À ce stade, une approche fondamentale permettra d'étudier les caractéristiques biochimiques et les mécanismes physiopathologiques des biomarqueurs identifiés. Parallèlement, la validation clinique sera nécessaire en testant ces biomarqueurs dans d'autres populations de patients atteints des mêmes pathologies avant leur utilisation clinique [4].

### **I.3.2 Classifications des biomarqueurs par catégorie selon les autorités de santé**

Tout biomarqueur découvert ne peut pas servir de critère d'évaluation principal lors d'un essai clinique pivot ayant une importance majeure dans le dossier d'AMM à la suite des premières définitions émises par le national Institute of Health avec une classification des

biomarqueurs présentée en introduction, l'autorité de santé américaine a établi, dès 2005, différents « statuts réglementaires » pour les biomarqueurs (Figure 4). Selon ces statuts, certains peuvent être qualifiés de « simples » biomarqueurs exploratoires, là où d'autres peuvent être qualifiés de « critère de substitution ». La principale différence entre un « simple » biomarqueur exploratoire et un biomarqueur qualifié de « critère de substitution » étant son niveau de validation (Marrer et Dieterle, 2007).

Pour qu'un biomarqueur puisse être classé comme « critère de substitution », de nombreuses données issues de plusieurs essais cliniques contrôlés réalisés avec des populations en nombre satisfaisant sont nécessaires afin d'établir la corrélation entre le biomarqueur concerné et la variation du paramètre biologique ciblé. Auparavant, le biomarqueur doit être qualifié et validé. Un biomarqueur qualifié se distingue d'un biomarqueur validé par le fait que le processus administratif d'évaluation des données de validation par les autorités de santé a été effectué avec succès pour un biomarqueur qualifié (Romanetto, 2011).

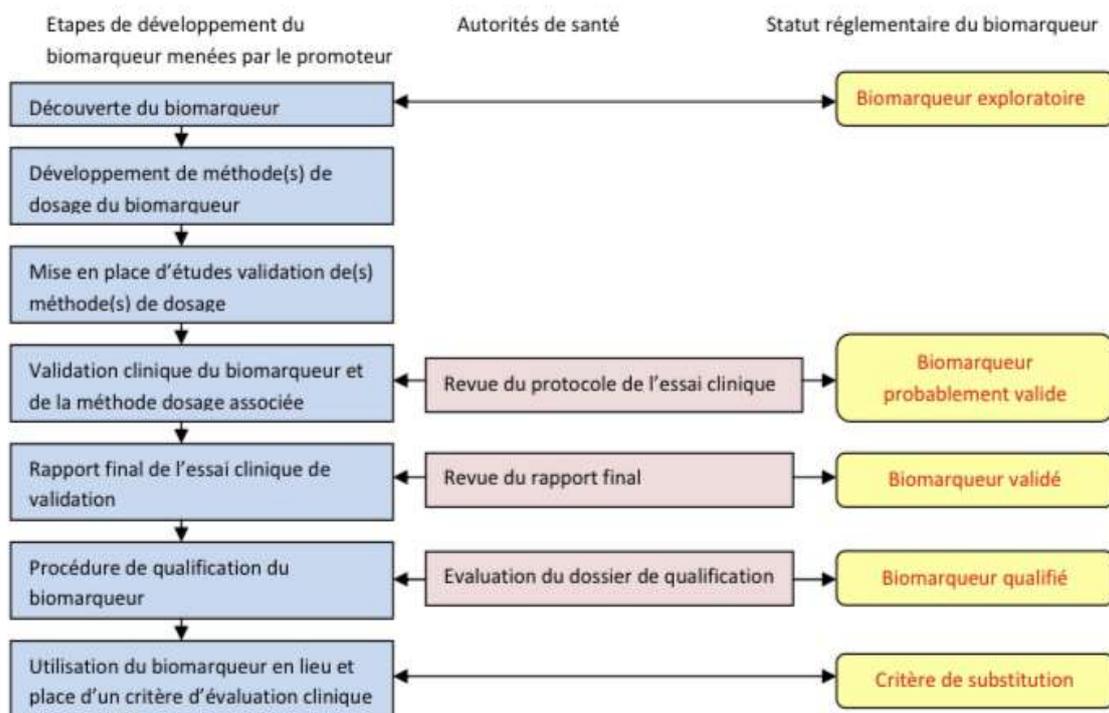
### **I.3.2.1 Biomarqueur validé :**

Est un biomarqueur mesuré par une méthode analytique aux performances établies et pour lequel il y a suffisamment d'éléments scientifiques pour démontrer la signification clinique, toxicologique ou pharmacologique des données générées par le biomarqueur. Néanmoins, il est possible de distinguer deux types de biomarqueurs validés : les biomarqueurs validés et les biomarqueurs probablement validés. Par rapport à un biomarqueur valide, un biomarqueur Probablement valide s'en différencie pour l'une des raisons suivantes [5] ::

1) les données scientifiques visant à démontrer la signification clinique, toxicologique ou Pharmacologique du biomarqueur sont en cours d'étude.

2) malgré un raisonnement scientifique avancé pour justifier l'intérêt du biomarqueur, les éléments scientifiques produits jusqu'ici pour établir la signification clinique, toxicologique ou Pharmacologique des données fournies par le biomarqueur ne permettent pas encore de conclure sur la validité du biomarqueur.

3) les données produites n'ont pas été portées à la connaissance d'un organisme indépendant autre que l'entreprise développant le biomarqueur .



**Figure 4** : différents statuts réglementaires d'un biomarqueur relatifs aux étapes du processus de qualification (Marrer et Dieterle, 2007).

### I.3.3 Classifications des biomarqueurs selon leurs fonctions :

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

#### I.3.3.1 Biomarqueurs physiopathologiques :

Les biomarqueurs physiopathologiques ont pour objectif d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques permettant l'approfondissement de la connaissance des mécanismes physiopathologiques et permettant de diagnostiquer les patients atteints de la pathologie étudiée [6].

#### I.3.3.2 biomarqueurs pronostiques

Le pronostic concerne la progression naturelle de la maladie. Un biomarqueur pronostique informe de l'évolution probable du cancer (c'est-à-dire récurrence du cancer, progression de la maladie ou décès), indépendamment du traitement reçu (Ballman, 2015).

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

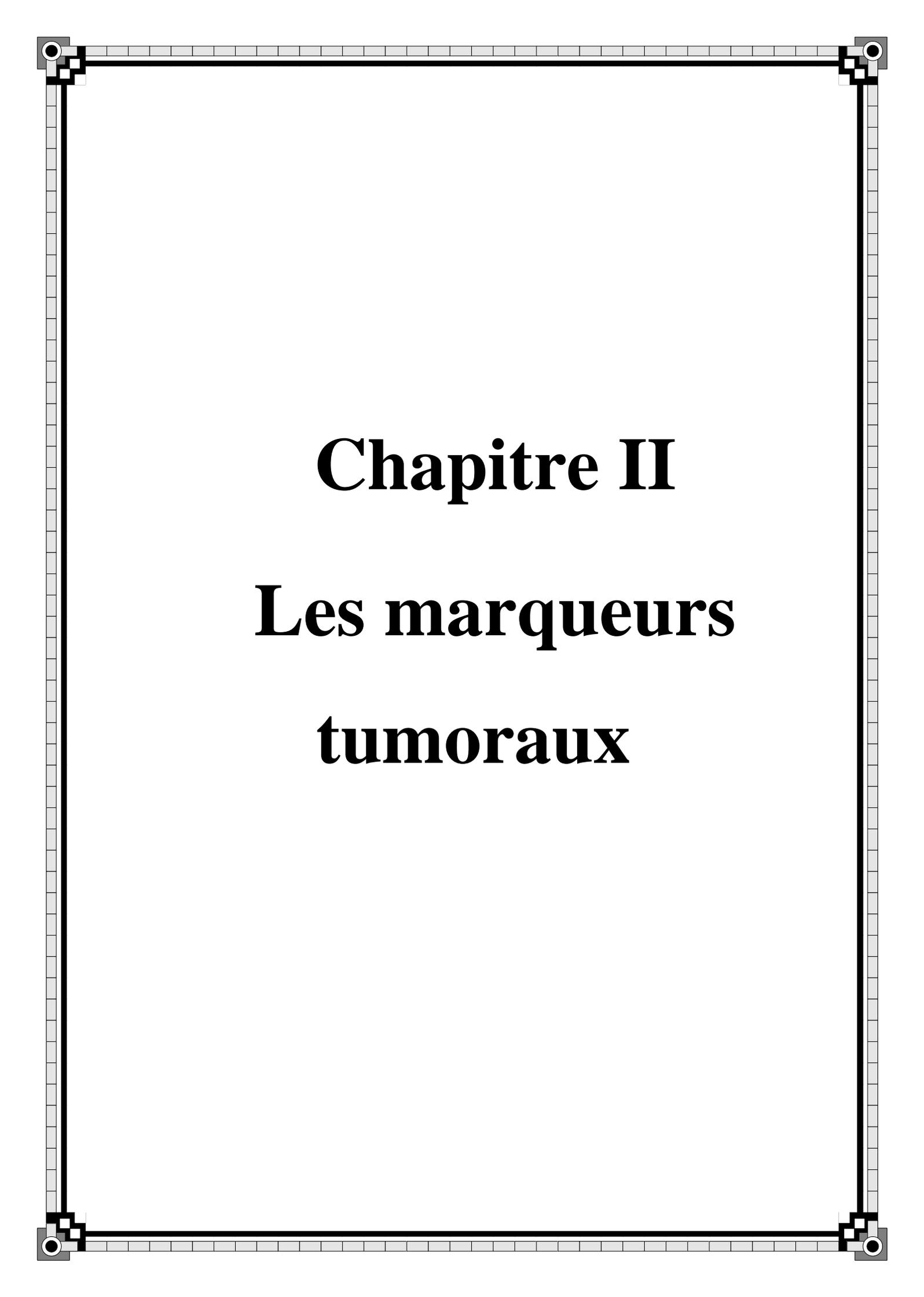
#### **I.3.3.3 Biomarqueurs prédictifs de la pharmacodynamie et biomarqueurs prédictifs de l'effet thérapeutique :**

La chimio-prédiction concerne l'impact d'un traitement sur la progression naturelle de la maladie. Un biomarqueur est prédictif si l'effet du traitement (expérimental comparé à un témoin) est différent pour les patients biomarqueur-positifs, par comparaison aux patients biomarqueur-négatifs.

Pour déterminer si un biomarqueur est potentiellement prédictif, un test formel évaluant une interaction entre le biomarqueur, le groupe de traitement et l'issue doit être statistiquement significatif (interaction  $p < 0,05$ ) (**Ballman, 2015**). En conséquence, lorsque plusieurs options thérapeutiques sont disponibles, les biomarqueurs prédictifs permettent de déterminer le traitement le plus à même de bénéficier à chaque patient. La découverte d'un biomarqueur prédictif suit généralement le même cheminement que les biomarqueurs pronostiques. Il est possible de différencier deux catégories de biomarqueurs prédictifs : les biomarqueurs prédictifs de la pharmacodynamie et les biomarqueurs prédictifs de l'effet thérapeutique. Les biomarqueurs prédictifs de pharmacodynamie s'intéressent à l'activité biologique du traitement : dose suffisante pour atteindre et agir sur la cible ? ... Ce sont les biomarqueurs prédictifs de l'effet thérapeutique, reflétant l'activité thérapeutique du traitement, qui constituent des facteurs d'enrichissement des populations cibles d'un traitement, c'est-à-dire des facteurs limitant l'indication du traitement aux sous-populations susceptibles d'en bénéficier le plus (**Fraser et Meyer, 2007**) (**Mcshane et al., 2009**).

#### **I.3.4 Classification des biomarqueurs selon la nature de la variable mesurée par la méthode de dosage du biomarqueur :**

Enfin, il est possible de classer les biomarqueurs selon la nature de la variable mesurée par la méthode de dosage du biomarqueur : biomarqueur quantitatif, biomarqueur quantitatif relatif, biomarqueur quasi-quantitatif, biomarqueur qualitatif. Cette une donnée importante pour la conduite du processus de validation (**Romanetto,2011**).



**Chapitre II**

**Les marqueurs**

**tumoraux**

## Chapitre II. Les marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux représentent un sous-ensemble de biomarqueurs indicatifs d'une croissance cancéreuse. La plupart de ces marqueurs sont produits par les cellules normales ainsi que par les cellules tumorales. Les niveaux auxquels ils sont présents dans les fluides corporels comme l'urine, la salive ou le sang sont cependant en général sensiblement plus élevés chez les patients souffrant de diverses tumeurs malignes [7].

### II. 1. Les marqueurs tumoraux :

Les marqueurs tumoraux sont des substances, souvent des protéines, qui sont produites par le tissu cancéreux lui-même ou parfois par le corps en réponse à la croissance du cancer. Certaines de ces substances peuvent être détectées dans le sang, l'urine et les tissus, ces marqueurs peuvent être utilisés, avec d'autres tests et procédures (imagerie médicale...), pour aider à détecter et à diagnostiquer certains types de cancer, à prédire et à surveiller la réponse d'une personne à certains traitements et détecter les récurrences [8].

Plus récemment, la définition du marqueur tumoral s'est élargie. De nouveaux types de tests ont été développés pour rechercher des changements dans le matériel génétique (ADN, ARN), plutôt que dans les protéines, chez les patients. Les changements génétiques se sont révélés être associés à certains cancers et peuvent être utilisés comme marqueurs tumoraux pour aider à déterminer le pronostic, guider le traitement ciblé et / ou détecter les cancers le plus tôt possible. De plus, les progrès technologiques ont conduit à des tests qui peuvent évaluer plusieurs marqueurs génétiques ou panels de marqueurs en même temps, fournissant des informations détaillées sur les caractéristiques d'une tumeur [8].

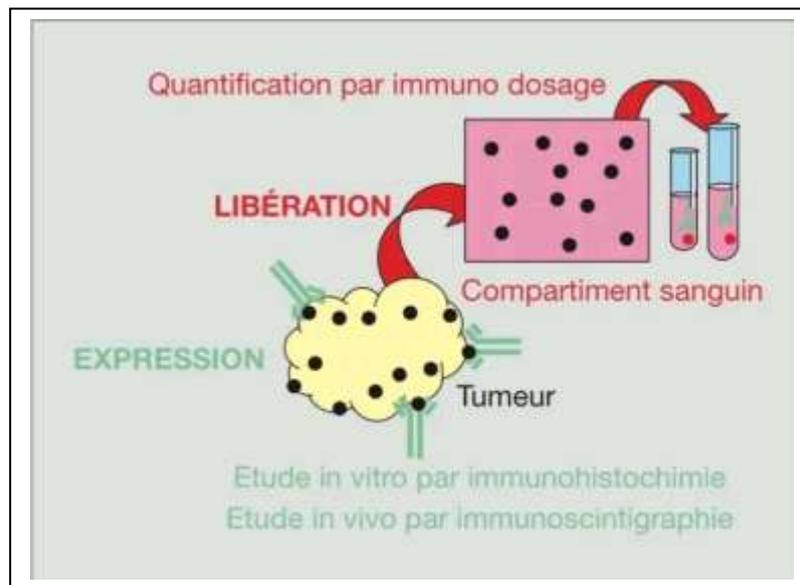
### II. 2. Histoire des marqueurs tumoraux :

Histoire des marqueurs tumoraux Les marqueurs tumoraux ne sont pas de connaissance récente. Dès 1848 était découverte au cours du myélome une protéine urinaire qui précipitait lors du chauffage à 40° et se redissolvait au-delà de 70° : il s'agissait de la protéine de Bence-Jones correspondant à l'élimination de chaînes légères produites en excès par les plasmocytes tumoraux. En 1936 étaient découvertes les phosphatases acides prostatiques, puis en 1940 les phosphatases alcalines. La découverte de l'alpha-foetoprotéine (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).

### II. 3. Le concept de marqueur tumoral :

Un marqueur tumoral est une molécule exprimée par une tumeur et libérée dans un liquide de l'organisme (sang, urine, liquide d'ascite, liquide céphalorachidien...) où sa concentration peut être mesurée. La présence de cette molécule, détectée par différentes approches, va servir d'indicateur, de "marqueur" de la tumeur cancéreuse. ( La figure 5) résume le concept d'un marqueur tumoral (Riedinger *et al.*, 2005).



**Figure 5 :** Le concept de marqueur tumoral (Riedinger *et al.*, 2005).

L'expression tissulaire d'un marqueur tumoral par la tumeur peut être étudiée in vitro par immunohistochimie et in vivo par immunoscintigraphie. Les méthodes d'immunoanalyse permettent la mesure de sa concentration principalement dans le sérum.

### II. 4. Limites des marqueurs tumoraux :

Il y a des limites aux marqueurs tumoraux. Il faut habituellement faire d'autres examens pour diagnostiquer le cancer ou pour savoir si le cancer est réapparu après le traitement. Voici certaines limites des marqueurs tumoraux [9] :

- Une maladie ou une affection non cancéreuse peut accroître le dosage des marqueurs tumoraux. Certains dosages peuvent être élevés chez des personnes qui ne sont pas atteintes du cancer.

- Certains marqueurs tumoraux sont spécifiques à un type particulier de cancer, alors que d'autres peuvent être élevés en présence de nombreux types de cancer.
- Il est possible que le dosage des marqueurs tumoraux ne soit pas élevé avant que le cancer ne s'aggrave. Cela n'est pas utile pour trouver le cancer à ses débuts ou pour savoir si le cancer est réapparu après le traitement.
- Certains cancers n'ont pas de marqueurs tumoraux connus.
- Chez certaines personnes, le dosage des marqueurs tumoraux n'est pas élevé même si le type de cancer dont elles sont atteintes fabrique habituellement des marqueurs.

### II. 5. Les caractères d'un biomarqueur tumoraux :

Dans la pratique oncologique courante, les oncologues font appel à des marqueurs tumoraux. Le marqueur idéal devrait permettre le diagnostic, dépistage, le meilleur suivi et aussi prédire le pronostic et la rechute. Pour cela, il devrait avoir [10] :

- Une capacité de discrimination complète grâce à d'excellentes spécificités et sensibilité, permettant des valeurs prédictives positives et négatives maximales.
- Avoir un faible coût.
- La procédure devrait être simple, standardisée et reproductible avec des limites de référence clairement définies.
- Il ne devrait pas être trop contraignant pour les sujets examinés.
- son utilisation clinique devrait être validée par de grandes études prospectives.

**Tableau 2 :** Les critères d'un marqueur tumoraux [10].

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

## II. 6. Classification des marqueurs tumoraux :

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.

### II. 6.1. Les protéines onco-fœtales :

Il s'agit de protéines présentes à l'état normal chez le fœtus et l'embryon mais qui disparaissent rapidement à la naissance. Elles sont présentes à la surface des cellules tumorales, mais peuvent être également retrouvées dans les liquides biologiques, en particulier le sang.

Deux marqueurs majeurs appartiennent à cette classe : l'ACE (antigène carcino-embryonnaire) et l'AFP (alpha-fœtoprotéine) [11].

#### 6.1.1. Antigène carcino-embryonnaire (ACE) :

- **La nature :**

C'est une glycoprotéine retrouvée dans le tractus ali- mentaire, le foie et le pancréas du fœtus entre le 2ème et le 6ème mois de la vie intra-utérine. Le dosage de l'ACE est principalement prescrit pour aider au diagnostic du cancer colorectal et surveiller la réponse au traitement (**Hadjarab et Bouzid, 2019**).

- **Son intérêt**

C'est un marqueur non spécifique du suivi des adénocarcinomes. Il est utile pour les cancers du sein, les cancers digestifs, les cancers de l'ovaire, les cancers de l'utérus, le cancer médullaire de la thyroïde.

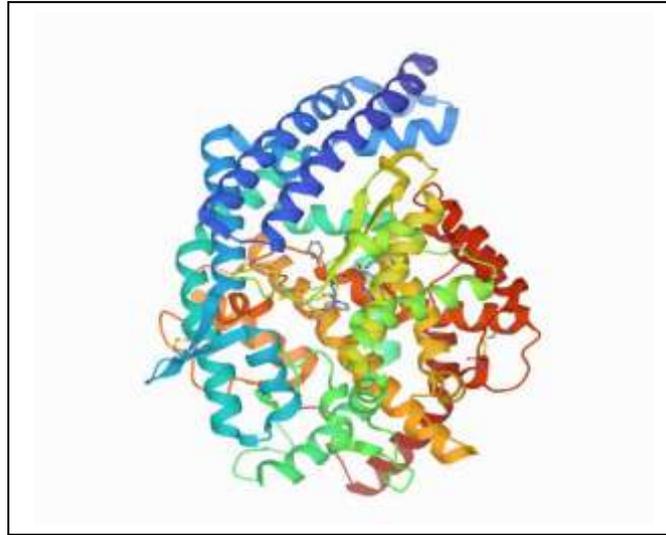
Le dosage de l'ACE a une valeur pronostic importante pour les cancers du sein et du colon et il est très utile dans la surveillance thérapeutique et diagnostic des rechutes [12].

- **Ses limites**

De nombreuses conditions médicales peuvent s'accompagner d'une élévation des valeurs de l'ACE. On peut citer, le tabagisme, l'excès d'alcool avec cirrhose, les maladies inflammatoires digestives comme la rectocolite hémorragique, les pancréatites et les hépatites.

-Son dosage est commandé en postopératoire pour la surveillance des cancers colorectaux couplé à l'imagerie médicale.

-Son dosage peut être utilisé pour le suivi des patients atteints d'un cancer du sein métastatique pendant un traitement actif, en association avec l'imagerie diagnostique, les antécédents et l'examen physique [12].



**Figure 6 :** structure tridimensionnelle d'ACE [13].

#### II. 6.1.2. L'ALPHA-FOETOPROTÉINE (AFP) :

- **La nature :**

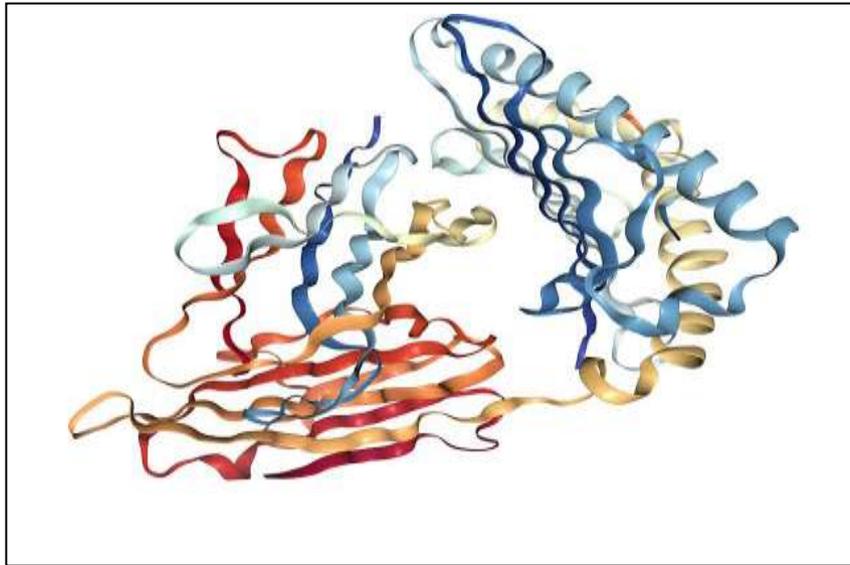
L'alpha-foetoprotéine (ou AFP) C'est une  $\alpha_1$ -globuline produite par le foie fœtal, le tractus intestinal et le sac vitellin. La protéine est normalement présente dans la circulation fœtale, et semble jouer le même rôle que celui de l'albumine chez l'adulte. Son taux doit être inférieur à 8 nanogrammes/ml. Le taux significatif est au-dessus de 8 à 10 nanogrammes/ml. Son dosage permet d'étayer le diagnostic de cancers digestifs (cancer du foie - le carcinome hépatocellulaire - ou métastase au foie, cancer de l'estomac, cancer du pancréas, cancer des canaux biliaires) ; d'un cancer de l'ovaire (les tumeurs germinales comme les tumeurs vitellines), ou d'un cancer des testicules (Loric, 1999).

- **Son intérêt :**

Son dosage est important dans le suivi des cancers du foie (hépatocarcinomes) et le diagnostic et le suivi des tumeurs germinales, en particulier du testicule de type séminomateux.. Il peut être utile aussi dans le suivi des cancers du pancréas et de l'estomac. Il peut être utile dans le bilan de carcinomes indifférenciés primaires de localisation inconnue [12].

- **Ses limites :**

Comme pour l'ACE, le taux d'AFP peut être élevé dans certaines pathologies bénignes, comme en cas d'hépatite virale ou de cirrhose [12].



**Figure 7 :** structure tridimensionnelle de AFP [14].

## **II. 6.2. Les antigènes de tumeur :**

Il s'agit de protéines présentes à la surface des cellules tumorales et exprimées préférentiellement dans les tumeurs de certains organes ou tissus. Reconnues par des anticorps monoclonaux, elles sont nommées CA (Cancer Antigen). Le CA-125 (Cancer Antigen 125), le CA 19-9 (Cancer Antigen 19-9), et le CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3) [11].

### **II. 6.2.1. Antigène tumoral 125 (CA125) :**

- **La nature :**

Le dosage sanguin du CA125 est prescrit pour le suivi des cancers de l'ovaire afin de vérifier la réponse au traitement et dépister une récurrence après le traitement. Il peut également être prescrit si une patiente présente des signes évoquant une autre affection cancéreuse.

Son taux doit être inférieur à 35 UI/ml, mais n'est significatif qu'au-dessus de 40 UI/ml. Le CA125 permet d'aiguiller vers un diagnostic notamment les cancers gynécologiques (cancer des ovaires : c'est l'un des marqueurs de référence pour plusieurs types de tumeurs de l'ovaire), les tumeurs de l'utérus et du col de l'utérus, du sein ; mais aussi des cancers digestifs : cancer de l'estomac, cancer colorectal, cancer du foie) ; ou encore cancer du poumon, et vers certaines

pathologies bénignes. Son utilité dans la prise en charge du cancer de l'ovaire (**Hadjarab et Bouzid, 2019**).

- **Son intérêt :**

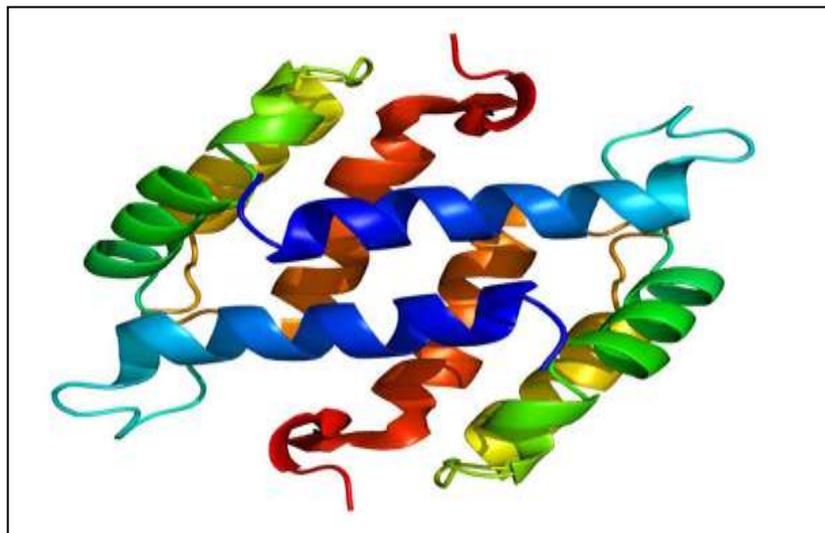
Est démontré dans la prise en charge et le suivi des cancers de l'ovaire. La concentration du CA125 est fonction du volume tumoral et du stade de la maladie, Une élévation du CA125 est présente dans plus de 80 % des cas de tumeurs non mucineuses de l'ovaire [12].

Le dosage du CA 125 est en cours de validation pour le dépistage des femmes à « haut risque » de cancer de l'ovaire car un taux supérieur à [12] :

-30 U/ml dans 50 % des cancers de l'ovaire, 18 mois avant le diagnostic clinique.

-35 U/ml dans 60 % des stades I et 90 % des stades II.

-65 U/ml dans 50 % des stades I et II.



**Figure 8 :** structure tridimensionnelle de CA 125 [15].

### II. 6.2.2. Antigène carbohydate 19-9 (CA19-9) :

- **La nature :**

L'Antigène carbohydate est une protéine présente chez les adultes en bonne santé dans le foie, le pancréas, les poumons et la vésicule biliaire. La présence du CA 19-9 en quantité supérieure à la normale dans le sang n'est pas forcément synonyme de cancer.

Elle peut également permettre le diagnostic d'affections bénignes comme : une inflammation du pancréas ou de la vésicule biliaire, des calculs biliaires, une cirrhose ou une hépatite, une fibrose

kystique. Son taux doit être inférieur à 37 UI/ml mais n'est significatif qu'au-dessus de 60 UI/ml (Hadjarab et Bouzid, 2019).

- **Son intérêt :**

Son dosage permet d'étayer le diagnostic de cancers digestifs (du pancréas, surtout lorsque le cancer est avancé) ; du foie, le cancer colorectal, le cancer de l'estomac ou des canaux biliaires) ; les cancers gynécologiques comme celui de l'ovaire, de l'utérus, du sein, et le cancer du poumon (Hadjarab et Bouzid, 2019).

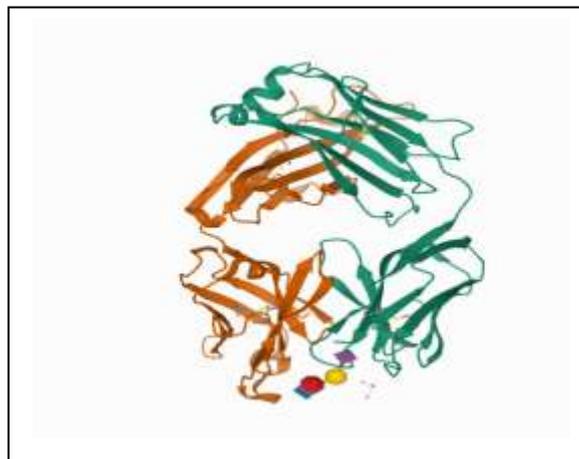
-Il est surtout utilisé dans le suivi des adénocarcinomes, comme le cancer du pancréas, le cancer de l'estomac et du cancer colorectal.

-Il peut aussi être proposé dans le suivi des tumeurs du tractus gastro-intestinal, essentiellement pour l'évaluation du pronostic et du suivi thérapeutique. Son taux est corrélé au stade de la tumeur et à la présence de métastases.

-Il est augmenté faiblement dans les cancers de l'estomac.

-Il est utile dans le suivi des cancers colorectaux, en association avec la mesure du taux d'ACE.

-Il peut être élevé en cas d'hépatocarcinome, mais aussi dans les cirrhoses et hépatites virales [12].



**Figure 9 :** Structure tridimensionnelle de CA19-9 [16].

### II. 6.2.3. Antigène tumoral 15-3 (CA15-3) :

- **La nature :**

Le CA15-3 est un marqueur assez spécifique du cancer du sein. Son taux peut néanmoins être augmenté en présence d'autres cancers : cancers de l'ovaire, du foie et parfois du poumon.

Le dosage sanguin du CA15-3 est généralement réalisé pour vérifier l'efficacité thérapeutique du traitement du cancer du sein, ou dépister une récurrence après la mise en œuvre du traitement.

Cette protéine sert essentiellement au dépistage et au suivi du cancer du sein. L'augmentation de son taux peut être due à des affections bénignes comme l'endométriose, un kyste du sein ou des ovaires, des troubles du foie. Le CA15-3 sert au diagnostic et au suivi du cancer du sein, du cancer de l'ovaire, du cancer des poumons, des cancers digestifs (pancréas, estomac, et foie). Son taux doit être inférieur à 30 UI/ml. Le taux significatif est au-dessus de 30 UI/ml (**Hadjarab et Bouzid, 2019**).

- **Son intérêt :**

Il peut être utilisé pour le suivi des patientes atteints d'un cancer du sein métastatique pendant un traitement actif, en association avec l'imagerie médicale, les antécédents et l'examen physique.

-Après traitement initial d'un cancer du sein et en l'absence de signes clinique, le dosage du CA15-3 n'est pas systématique.

-Il est utile pour juger de l'efficacité d'un traitement car le CA15-3 car il existe une corrélation positive clinico-biologique dans plus de 80 % des cas. Elle est plus nette dans le cas de cancers exprimant le récepteur estrogène (RE+) [12].

## **II. 6.3. Les enzymes et dérivés :**

Il s'agit de protéines capables d'activer ou de catalyser une réaction chimique définie. Elles sont libérées par la tumeur dans le milieu extracellulaire lors des divisions cellulaires par nécrose, soit spontanée, soit induite par un traitement. Plus de trente activités enzymatiques anormales (activité exacerbée) ont été recensées lors de la formation d'une tumeur. Une tumeur peut aussi entraîner la libération d'enzymes des cellules saines avoisina.

Les phosphatases alcalines prostatiques, les phosphatases acides prostatiques, le PSA (Prostatic Specific Antigen), la NSE (Neuron Specific Enolase) et LDH appartiennent à cette classe [11].

### **II. 6.3.1. Les phosphatases acides prostatiques :**

- **La nature :**

Est une glycoprotéine fabriquée par les cellules normales prostatiques, elles sont élevées lors de la diffusion métastatique. Leur rôle, comme marqueur, a beaucoup perdu de son intérêt depuis la

mise en évidence du PSA (cf. plus loin). Les phosphatases acides prostatiques ont un taux qui doit être inférieurs à 3 ng/ml. Le taux n'est significatif qu'au-dessus de 5 à 10 ng/ml (**Hadjarab et Bouzid, 2019**).

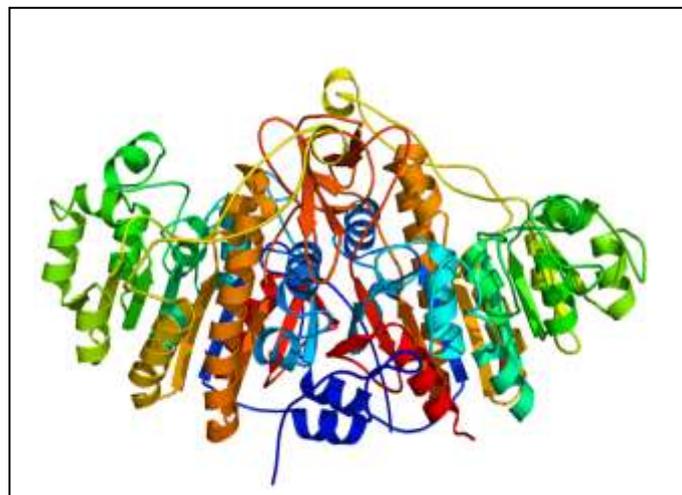


**Figure 10** : structure tridimensionnelle de PAP [17].

### II. 6.3.2. Les phosphatases alcalines :

- **La nature :**

Sont des enzymes qu'on retrouve principalement au niveau du foie et des os (pour 90 % d'entre elles) où elles participent à la minéralisation et à la fabrication du tissu osseux et cartilagineux. On les retrouve également, quoiqu'en plus petites quantités, dans l'intestin et les reins et plus globalement dans les globules blancs (ce qui permet de facilement les doser dans le cadre d'une analyse de sang). Ainsi, une augmentation de ces substances peut traduire une pathologie hépatique ou osseuse, voire un cancer. C'est pourquoi des analyses évaluant le taux de phosphatases alcalines peuvent être demandées [18].

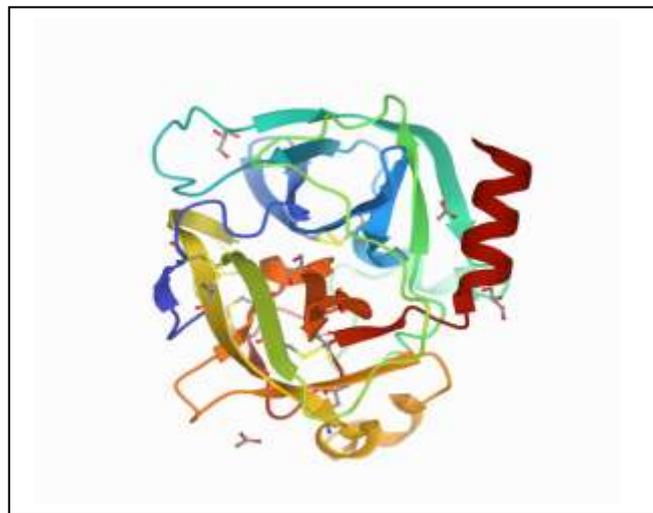


**Figure 11** : Structure tridimensionnelle de PA [19].

### II. 6.3.3. L'antigène prostatique spécifique (PSA) :

- **La nature :**

L'antigène prostatique spécifique (APS) est une protéine naturellement fabriquée par les cellules de la prostate. Un dosage sanguin permet de mesurer la quantité d'APS dans le sang. Il est utile au dépistage du cancer de la prostate en présence de facteurs de risques (âge, antécédents) ou de symptômes évocateurs. Il présente également un intérêt pour évaluer l'efficacité du traitement et surveiller une éventuelle récurrence. À noter que seulement 1 homme sur 4 dont le taux de PSA est anormal est atteint du cancer de la prostate. Son taux doit être inférieur à 2,5 nanogrammes/ml. Le taux n'est significatif qu'au-dessus de 15 à 20 nanogrammes (Hadjarab et Bouzid, 2019).



**Figure 12 :** structure tridimensionnelle de psa [20].

### II. 6.3.4. La neuron spécifique éolase (NSE) :

- **La nature :**

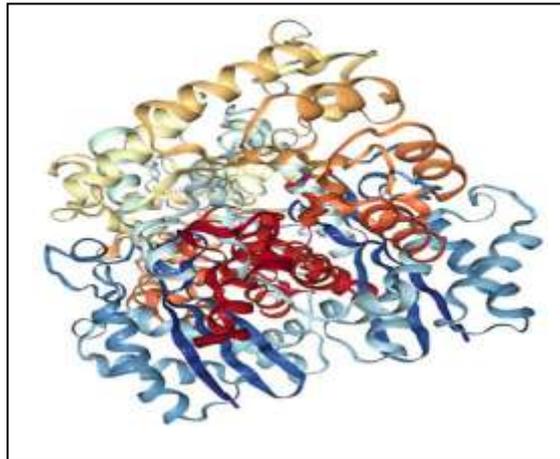
Est une enzyme glycolytique d'un poids moléculaire voisin de 80 kDa et existe sous plusieurs isoformes dimériques composées de trois sous-unités immunologiques distinctes :  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ .

La sous-unité  $\alpha$  se trouve chez les mammifères dans de nombreux types de tissus, la sous-unité  $\beta$  est essentiellement présente dans le cœur et la musculature striée. Les isomères  $\alpha\gamma$  et  $\gamma\gamma$ , regroupés sous le nom d'éolase neurospécifique (NSE) ou de  $\gamma$ -éolase, sont surtout présents en haute concentration dans les neurones et les cellules neuroendocrines ainsi que dans les tumeurs d'origine neuroendocrinienne [21].

Cette enzyme est assez souvent élevée dans le plasma des malades atteints de cancer du poumon à petites cellules. Son taux doit être au-dessous de 15 ng/ml. Le taux significatif est au-dessus de 15 ng/ml (**Hadjarab et Bouzid, 2019**).

- **Son intérêt :**

Il est utile pour le suivi des tumeurs neuroendocriniennes et tout particulièrement les neuroblastomes, certains cancers du poumon à petites cellules [11].



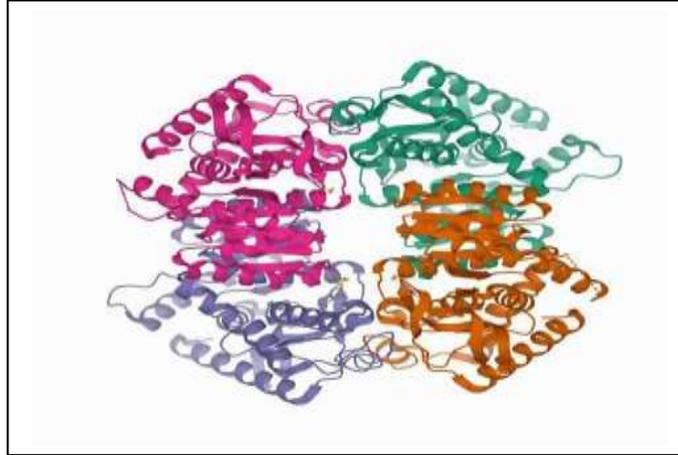
**Figure 13 :** Structure tridimensionnelle de NSE [22].

### II. 6.3.5. Lactate déshydrogénase LDH :

- **La nature :**

LDH ou lactate déshydrogénase est un marqueur de lésions des tissus. Cette enzyme est normalement contenue dans la plupart des tissus de l'organisme, et seulement en faible quantité dans le sang. Lorsque les tissus sont endommagés, les cellules libèrent la LDH entraînant une augmentation de sa concentration dans le sang.

Il existe plusieurs formes de LDH appelées isoenzymes. Chacune se situe dans des organes spécifiques : les LDH1 et 2 sont présentes dans le cœur, les reins, le cerveau et les globules rouges, la LDH3 dans les plaquettes, les ganglions lymphatiques, et le tissu néoplasique, les LDH4 et 5 dans le foie, les muscles, la peau et le tissu néoplasique [23].



**Figure 14 :** Structure tridimensionnelle de LDH [24].

#### **II. 6.4. Les hormones :**

Il s'agit de composés, généralement des glycoprotéines, exerçant une action à distance des cellules productrices et transportées par voie sanguine. Leur apparition ou l'augmentation de leur taux dans le sang peut être liée au développement tumoral. Nous distinguons l'hCG (hormone chorionique gonadotrope) et sa chaîne  $\beta$  libre, la thyroglobuline (Tg) [11].

##### **II. 6.4.1. Hormone Chorionique Gonadotrope (HCG) :**

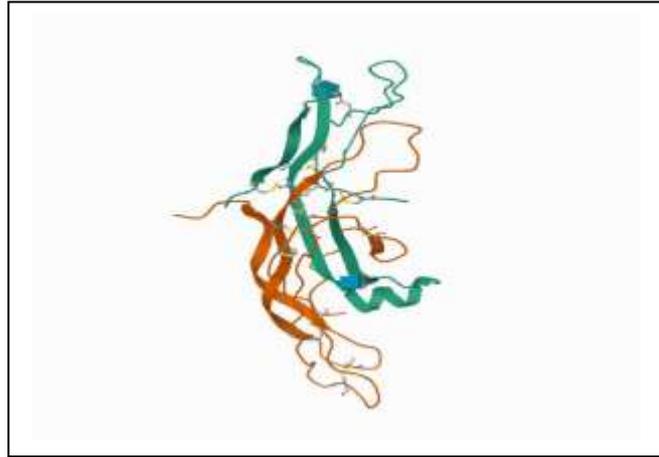
- **La nature :**

Est une hormone sécrétée par la femme enceinte. Elle est produite par le placenta, plus précisément par des cellules appelées cellules trophoblastiques, dès le 6<sup>e</sup> jour après la conception. Son taux augmente régulièrement au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse.

Elle est constituée d'une chaîne alpha qui est commune à de nombreuses hormones et d'une chaîne bêta spécifique de l'hormone de grossesse [25].

- **Son intérêt :**

Dans le cadre du suivi d'un cancer du testicule ou d'une tumeur trophoblastique (choriocarcinome), le dosage de la bêta-HCG dans le sang permet de vérifier l'efficacité du traitement (normalisation de son taux) ou de détecter une éventuelle rechute en cas de ré-ascension de son taux [12].



**Figure 15** : Structure tridimensionnelle de HCG [26].

#### **II.6.4.2. La thyroglobuline (Tg) :**

- **La nature:**

Est une glycoprotéine d'un poids moléculaire d'env. 660 kDa. Elle est constituée de deux chaînes protéiques de 300 et 330 kDa, reliées entre elles par des ponts disulfures.

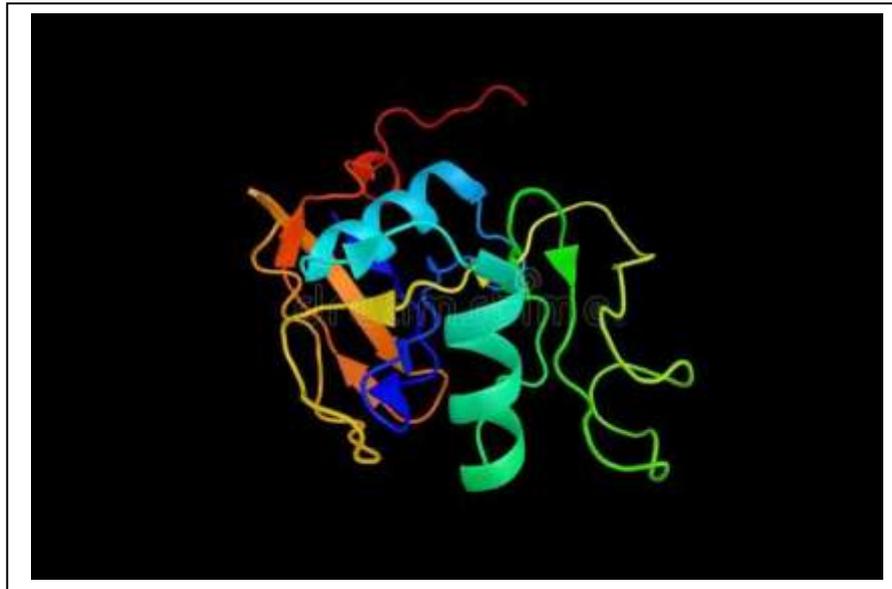
La Tg est synthétisée en grande quantité par les thyrocytes et sécrétée dans la lumière folliculaire. La production de Tg est stimulée par la TSH mais aussi par une carence en iode intra-thyroïdienne ou la présence d'immunoglobulines stimulatrices de la glande thyroïde [27].

- **Son intérêt :**

La thyroglobuline est un marqueur sérique de surveillance des cancers thyroïdiens différenciés traités. Il n'existe pas d'élévations non spécifiques de la thyroglobuline liées à d'autres maladies que les pathologies thyroïdiennes, mais on peut observer des élévations de la thyroglobuline dans certaines circonstances comme [12] :

- Un hématocèle.
- Une maladie de Graves-Basedow, dans 20 à 50 % des cas.
- Une thyroïdite aiguë ou subaiguë.
- Un goitre simple ou un goitre nodulaire toxique.

L'interprétation d'une valeur de thyroglobuline nécessite de connaître l'état de stimulation (soit après sevrage hormonal soit après stimulation par la rhTSH) ou de freinage (sous traitement hormonal) de la thyroïde (dosage de la TSH). Son dosage doit être accompagné d'une mesure de la concentration d'anticorps anti-thyroglobuline par une méthode sensible [12].



**Figure 16 :** Structure tridimensionnelle de Thyroglobuline [28].

## **II.7. Localisations tumorales et marqueurs associés :**

### **II.7.1. Tumeurs digestives :**

Le tableau présente les principaux marqueurs tumoraux associés aux différents types histologiques des tumeurs digestives. Les marqueurs secondaires n'offrent pas d'avantage en termes de sensibilité ou de spécificité par rapport au marqueur principal (**Riedinger *et al.*, 2005**).

**Tableau 3** : Tumeurs digestives et marqueurs sériques associés

Organe	Type Histologique	Marqueur principal (secondaire)
Œsophage	Adénocarcinome	ACE (CA 19-9)
Estomac	Epidermoïde Adénocarcinome Carcinoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA CA 72-4 (CA 19-9, ACE) 5-HIAAu (5-HTPu, 5-HT, NSE
Foie	Carcinome Métastase	AFP (ACE) ACE, AFP, CA 19-9, CA 15-3, NSE
Voies biliaires	Adénocarcinome	CA 19-9 (ACE)
Pancréas	Adénocarcinome Endocrine	CA 19-9 (ACE, CA 50) Hormones digestives (1), NSE
Grêle	Carcinoïde	5-HIAAu (5-HT, NSE)
Côlon –rectum	Adénocarcinome	ACE (CA 19-9, CA 50 , CA 195, CA 72-4, TAG 72, CA 242, Villine) <sup>32</sup>
Anus	Epidermoïde <sup>32</sup>	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA

**II.7.2. Tumeurs urologiques :**

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

**Tableau 4** : Tumeurs urologiques et marqueurs sériques associé.

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

**II.7.3. Tumeurs gynécologiques :**

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

**Tableau 5 :** Tumeurs gynécologiques et marqueurs sériques associés.

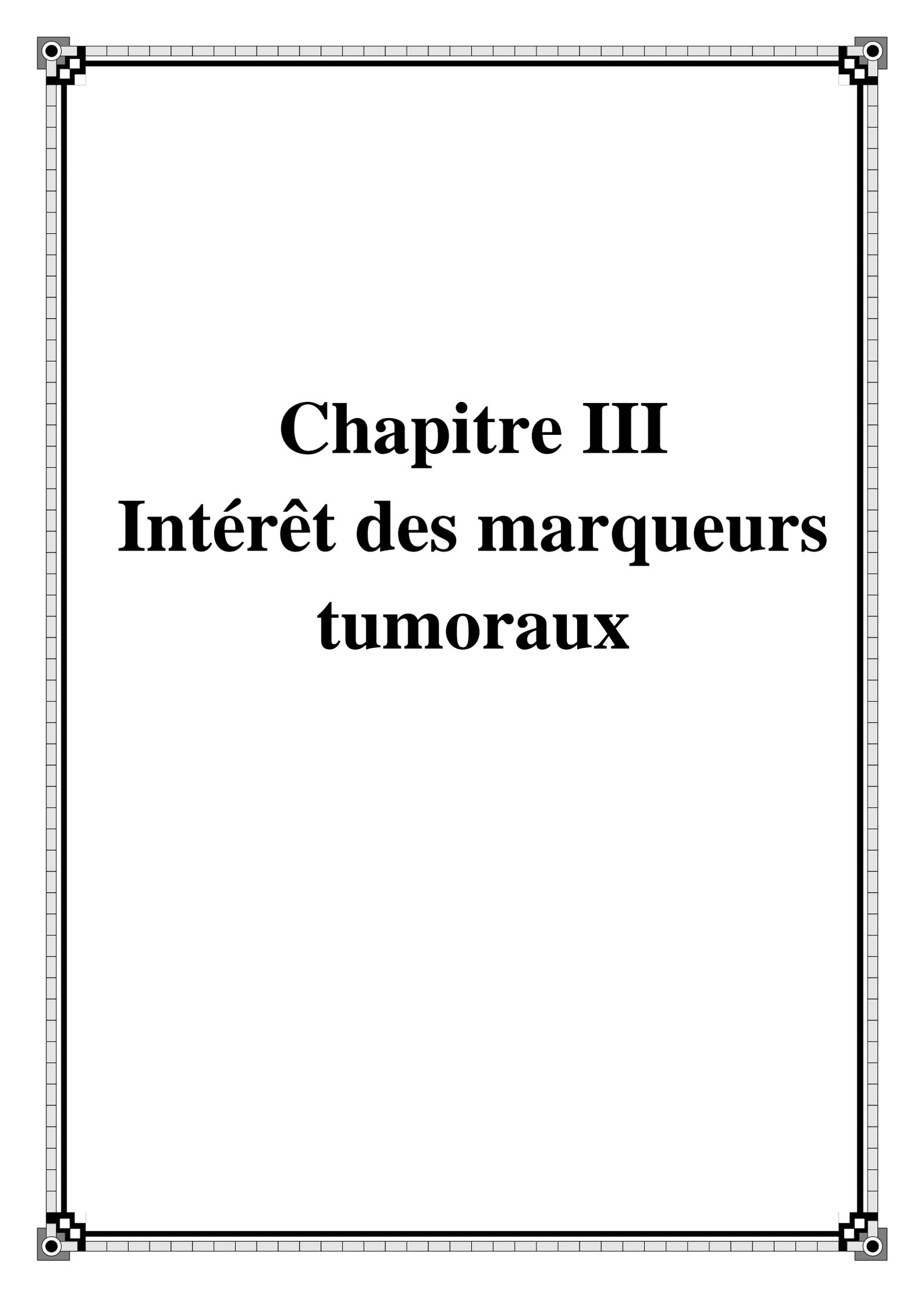
Organe	Type histologique	Marqueur principal (secondaire)
Sein	Adénocarcinome	CA 15-3 – ACE (MCA, BCM, CA 549, CA 27.29, CA M 26, CA M 29) HER-2 ECD
Ovaire	Séreux	CA 125 (OVCA, CASA)
	Mucineux	CA 19-9 (ACE, CA 72-4)
	Germinal	AFP, $\beta$ hCG totale
	Granulosa	Inhibine (oestradiol, AMH)
Utérus (col)	Epidermoïde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

**II.7.4. Tumeurs diverses :**

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

**Tableau 6 :** Tumeurs diverses et marqueurs sériques associés.

Organe	Type histologique	Marqueur principal (secondaire)
Médullosurrénale	Phéochromocytome	CgA, VMANu, MNu, CANu (NSE)
Poumon	Adénocarcinome	ACE
	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA NSE, CgA
	A petites cellules	5-HIAANu (5-HTPu, NSE)
	Carcinoïde	
Plèvre	Mésothéliome	Acide hyaluronique dans liquide pleural
Sphère ORL	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA
Thyroïde	Médullaire	Calcitonine, ACE, CgA
	Différencié	Thyroglobuline
Système nerveux	Neuroblastome	NSE, HVANu, VMANu, DA
Peau	Mélanome	Protéine S100 $\beta$
Diffus	Endocrine	CgA, NSE, (MIA)



# **Chapitre III**

## **Intérêt des marqueurs tumoraux**

## Chapitre III. Intérêt des marqueurs tumoraux

### III. 1. Introduction

Le cancer constitue un problème majeur de santé publique dans l'ensemble des régions du monde. Selon le centre international de recherche contre le cancer (CIRC), en 2020, le nombre de nouveaux cas de cancer a dépassé les 19 millions et le nombre de décès liés au cancer a atteint les 10 millions : c'est la deuxième cause de mortalité, après les maladies cardiovasculaires [29].

En Algérie - Soixante-cinq mille (65.000) nouveaux cas de cancer, tout types confondus, ont été recensés ; depuis le début de l'année 2021, dont 15.000 cas de cancer du sein, a indiqué mardi à Alger, le président de la Société algérienne d'oncologie médicale, le professeur Kamel Bouzid [30].

A Constantine on avance un peu plus de 1 300 nouveaux malades dont trois sur cinq sont des femmes. Soit un peu plus de 790 malades femmes contre 570 hommes, nous précise-t-on à l'association Waha qui se base sur des chiffres fournis par les différentes structures spécialisées et sur ceux de l'OMS. Selon ces chiffres, le cancer du sein caracole en tête des cas tumoraux avec environ 50% de malades sur près de 800 femmes atteintes. Le cancer du côlon-rectum vient loin derrière avec près de 10% des cas, et celui de la thyroïde ou encore Aïcha Djemaa Bendjazia, chef de service du CAC-Constantine qui précise que le tabagisme, jadis phénomène masculin, touche de plus en plus la gent féminine. Chez les hommes, le cancer du côlon-rectum enregistre le taux le plus élevé avec près de 18%, suivi de celui du poumons avec 16 % et de l'estomac ou encore la prostate avec près de 14%, ceci pour les chiffres validés pour l'année 2017 [31].

**Tableau 7 :** Les cancers les plus fréquents et leurs marqueurs tumoraux.

Cancer	Type histologie	Marqueurs
Cancer du sein	Adénocarcinome	Ca15-3
Cancer du côlon-rectum	Adénocarcinome	ACE
Cancer du poumon	Epidermoïde	Cyfra 21-1
Cancer de prostate	Adénocarcinome	PSA
Cancer de foie	Carcinome	AFP

### III. 2. Les marqueurs tumoraux les plus fréquents :

#### III. 2.1. CA15-3 (Cancer Antigen 15-3) :

Le CA15-3 est une glycoprotéine circulante dans le sang, appartenant à la famille des mucines. Elle est surexprimée par les cellules tumorales. Ce marqueur apporte une aide dans le suivi thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein et dans la détection d'une récurrence après la rémission. La valeur moyenne du dosage supérieure à 30 UI/ml est liée au stade d'extension de la lésion (Ouattara, 2018).

#### III. 2.1. Le dosage de CA15-3 :

Le dosage du CA 15-3 est efficace pour vérifier la réaction du patient suite à un traitement de cancer du sein : le dosage permet de donner des indications quant à l'efficacité du traitement, ou à la survenue d'une récurrence [32].

#### III. 2.1.2. Les normes de CA15-3 :

La concentration de CA 15-3 est considérée comme normale lorsqu'elle est inférieure à 30 U/ml (Unités par millilitre). Notons que ce seuil peut légèrement varier en fonction des laboratoires qui effectuent les analyses.

La faible sensibilité du CA15-3 ne permet pas de l'utiliser au moment du diagnostic, ni au moment d'une récurrence locale, mais à ce moment son intérêt est pronostic, en effet, 90% des patientes ayant un taux élevé développeront des métastases. Il existe une bonne corrélation entre

taux de CA15-3 et évolution de la maladie, la diminution du taux indiquant une bonne réponse au traitement (**Riedinger, 2002**).

Des taux élevés de CA15-3 peuvent être observés dans diverses pathologies bénignes et malignes (**Riedinger, 2010**).

Une hausse de taux de CA 15-3 peut aussi signifier la présence d'affections non cancéreuses [32]:

- une maladie bénigne du sein ou de l'ovaire.
- une maladie inflammatoire pelvienne.
- une maladie du foie (cirrhose, hépatite).
- Une endométriose (formation de tissus formés de cellules endométriales - la muqueuse qui tapisse l'utérus - en dehors de l'utérus).
- Ou simplement une grossesse (le niveau de CA 15-3 peut augmenter au dernier trimestre) ou un allaitement en cours.
- -Il peut aussi être le signe de cancers :
- Cancer du sein : le taux de CA 15-3 est élevé après un cancer du sein avancé, mais c'est rarement le cas au stade précoce.
- Mais aussi cancer de l'ovaire, du poumon, de l'estomac, du pancréas, du foie.

### III. 2.1.3. La demi vie de CA 15-3 :

La valeur limite du CA15-3 sérique chez le sujet sain est de 25 à 30UI/ml et sa demi-vie plasmatique est comprise entre 8 et 10 jours (**Riedinger, 2010**).

### III. 2.2. L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) :

Initialement décrit par **Gold et Freeman en 1965**, est exprimé normalement par le fœtus durant les 6 premiers mois de la gestation. L'ACE est une glycoprotéine jouant un rôle dans l'adhésion et la reconnaissance cellulaire (**Fletcher,1986**).

#### III. 2.2.1. Le dosage de l'ACE :

L'ACE est sécrété chez l'individu normal où on le retrouve en faible concentration, il est synthétisé essentiellement par le tube digestif est peut-être retrouvé au pôle apical des cellules épithéliales (**Fletcher,1986**).

Le taux d'ACE est également utile pour le suivi thérapeutique des cancers colorectaux métastatiques sous chimiothérapie ou après résection des métastases, chez les patients avec un ACE positif dans l'histoire oncologique. La fréquence du dosage de l'ACE est préconisée aux deux à trois mois (**Labianca et al., 2013**).

### III. 2.2.2. Les normes de L'ACE :

L'ACE est surexprimé et on peut alors le retrouver distribué sur toute la surface de la cellule. Les valeurs normales se situent entre 2,5 et 5 µg/l, sachant que 84 % à 87 % des malades ont des valeurs inférieures à 2,5 µg/l et que 95 à 98 % ont une concentration inférieure 5 µg/l. (**Fletcher,1986**).

L'ACE est en moyenne plus élevé chez l'homme, chez les personnes âgées et chez le fumeur ; par contre, l'âge et la race n'influencent pas sa concentration (**Patel et al., 1995**).

-Une augmentation est possible dans les maladies chroniques inflammatoires du poumon et de l'intestin, dans la cirrhose et en cas d'insuffisance rénale chronique et d'hémodialyse (**Bast et al., 2001**).

### III. 2.2.3. La demi-vie d'ACE :

Sa demi-vie est de 2,8 jours et son élimination est hépatique. L'ACE n'est donc pas spécifique du CCR (**Carl, 1993**).

### III. 2.3. Cyfra 21-1 :

Les cytokératines sont des protéines spécifiquement exprimées par les cellules épithéliales, sont des composants des filaments intermédiaires du cytosquelette. Une vingtaine de ces protéines ont été identifiées. Le **Cyfra 21-1** est un fragment de la **cytokératine19 (CYFRA pour Cytokératine Fragment)**, constituant majeur des épithéliums simples. Les cytokératines sont peu solubles, mais leurs fragments peuvent être détectés dans le sérum et peuvent, du fait de leur répartition spécifique, être utilisés comme marqueurs tumoraux (**Nonnenmacher,2003 ; szymanowicz,2011**).

#### III. 2. 3. 1. Le dosage du Cyfra 21-1 :

Le Cyfra 21-1 est le marqueur sérique de choix pour la surveillance thérapeutique et la détection précoce de rechutes des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules, en particulier épidermoïdes. Il peut également être utilisé comme marqueur biologique du cancer de la vessie.

Le dosage dans le liquide pleural est parfois utilisé pour la distinction entre épanchement bénins et malins (Nonnenmacher,2003 ; szymanowicz,2011).

### III. 2.3.2. Les normes de Cyfra 21-1 :

Un foyer tumoral diffus au poumon, accompagné d'un taux de CYFRA 21- 1 supérieur à 30 ng/mL indiquent une forte probabilité de cancer pulmonaire. Un taux sérique élevé de CYFRA 21- 1 indique une tumeur à un stade avancé et de mauvais pronostic. Un taux normal ou légèrement élevé n'exclut pas la présence d'une tumeur.

L'efficacité d'un traitement est attestée par la diminution rapide du taux sérique de CYFRA 21- 1 jusqu'à la normale. Aucune diminution, une diminution minimale ou trop lente des taux de CYFRA 21- 1 sont en faveur d'une exérèse incomplète de la tumeur ou de la présence de multiples tumeurs avec les conséquences afférentes sur le traitement et le pronostic. L'augmentation du taux de CYFRA 21- 1 révèle fréquemment une aggravation de la maladie avant les techniques d'imagerie et les symptômes cliniques [33].

### III. 2.4. L'antigène prostatique spécifique (PSA) :

Elle secrète l'antigène spécifique de la prostate (PSA), qui est une glycoprotéine produite uniquement dans les cellules épithéliales de la prostate. Le PSA est sécrété dans le plasma séminal (Saadi. 2017).

#### III. 2.4.1. Dosage du PSA :

μEst mesuré en nombre de nanogrammes par millilitre de sang. Les symboles utilisés sont ng/ml.

-Le dosage du PSA sérique total est un test de dépistage aux performances médiocres et son usage génère des biopsies prostatiques souvent inutiles. La valeur seuil de 4 ng/ml a une sensibilité de 70% et une spécificité de 90% dans le cadre du dépistage du cancer de la prostate. Ainsi, 45% à 70% des biopsies faites après un PSA compris entre 4 et 10 ng/ml sont négatives (faux positifs aux PSA). 15% des cancers de la prostate sont identifiés chez des hommes ayant un taux de PSA inférieurs à 4 ng/ml (Castera, 2014).

#### III. 4.2.2. Les normes de PSA :

Le taux de PSA augmente progressivement avec l'âge. On estime comme normal un taux de PSA sérique total inférieur à 2,5 ng/ml avant 50 ans, inférieur à 3,5 ng/ml entre 50 et 60 ans,

inférieur à 4,5 ng/ml entre 60 et 70 ans et inférieur à 6,5 ng/ml entre 70 et 80 ans (Castera, 2014).

#### III. 2.4.3. La demi-vie du PSA :

La demi-vie du PSA est de deux à trois jours et son catabolisme se fait pour la forme libre dans les reins pour la forme complexée dans le foie et pour la forme occulte dans le système réticulo-endothélial (Lara, 1984).

#### III. 2.5. L'alpha-fœtoprotéine (AFP) :

L'AFP est une glycoprotéine normalement produite durant la grossesse par le foie foetal et le sac amniotique. Elle est l'équivalent foetal de l'albumine sérique [1]. Au-delà de la vie foetale, de nombreux tissus peuvent regagner la capacité de produire cette protéine, le plus souvent suite à une transformation maligne. L'AFP est classiquement sécrétée par les cellules tumorales du CHC (est un cancer "primitif" du foie, cancer qui se développe à partir des cellules du foie) (Galle *et al.*, 2019), sa demi vie est de 5 à 6 jours.

##### III. 2.5.1. Le dosage de AFP :

Le dosage d'alfa-foetoprotéine peut être utilisé à des fins diagnostiques en cas de suspicion de cancer du foie afin d'étayer cette hypothèse, et en cas de cancer du testicule afin d'en préciser le type précis. En cas de cancer du testicule ou du foie avéré, le taux d'alpha-fœtoprotéine peut également servir de marqueur tumoral. Cela permet de suivre l'évolution du cancer en cours de traitement ou de surveillance après traitement [34].

##### III. 2.5.2. Les normes de AFP :

Chez l'adulte, le taux d'alpha-fœtoprotéine protéine est très faible, voire quasiment nul, remarque le Dr Cessot. S'il devient supérieur au taux normal qui est de 4 ng /mL, il faut consulter un médecin pour faire un bilan [34].

- Si le taux diminue, cela suggère que le traitement fonctionne, ou qu'il n'y a pas de ré-évolutivité de la maladie.
- S'il augmente, cela suggère que le traitement en cours ne fonctionne pas ou pas assez, ou qu'il existe une ré-évolutivité de la maladie.

#### III. 3. L'utilité pratique et clinique des biomarqueurs :

Dans le traitement du cancer, les pratiques cliniques "usuelles" sont remplacées par de nouvelles approches. Traditionnellement, les patients atteints de cancer étaient traités avec des

médicaments de faible toxicité ou de haute tolérance, peu importe leur efficacité chez un patient donné, si les bienfaits de ce médicament sont prouvés dans des conditions expérimentales et cliniques. Cependant, les progrès récents de la recherche fondamentale et clinique ont permis d'élaborer des stratégies de traitement "personnalisées".

Ces nouvelles approches visent à déterminer les avantages individuels des thérapies pour les patients, à minimiser le risque de toxicité et à réduire le coût du traitement. La mise au point de diagnostics dédiés pour guider l'utilisation de thérapies ciblées dans le domaine de l'oncologie offre la perspective de meilleurs résultats thérapeutiques et d'une exposition réduite à la toxicité pour de nombreux patients. L'émergence récente de stratégies de sélection et de surveillance des biomarqueurs pour la sélection et la surveillance des traitements démontre les promesses des biomarqueurs dans le domaine du cancer [1].

Il existe actuellement 32 biomarqueurs valides répertoriés par la FDA dans toute une gamme de domaines thérapeutiques, le cancer étant le plus important.

Des milliers d'articles ont été rédigés dans le cadre de projets de découverte de biomarqueurs, mais seuls quelques biomarqueurs cliniquement utiles ont été validés avec succès pour la pratique clinique courante.

Voici les principaux pièges à éviter pour passer de la découverte de biomarqueurs à leur utilité clinique :

1. Absence de choix différents avant d'entamer la phase de découverte.
2. Absence de stratégie de caractérisation/validation des biomarqueurs.
3. Robustesse des techniques d'analyse utilisées dans les essais cliniques.

Le choix des biomarqueurs utiles doit être soigneusement évalué et dépend de différents paramètres importants, tels que la conception des essais de validation, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive, la corrélation clinique, etc. Malheureusement, les biomarqueurs présentant une spécificité et une sensibilité idéales sont difficiles à identifier et à valider en clinique sur un certain nombre de patients adéquats.

Les progrès technologiques récents dans le domaine de l'ADN/ARN et des technologies associées offrent la possibilité d'analyser simultanément un grand nombre de biomarqueurs différents dans le cadre d'une seule expérience. A ces progrès s'ajoute le développement rapide au cours de la dernière décennie d'une approche d'échantillonnage non invasive, comprenant notamment l'intérêt croissant pour les biopsies liquides [1].

Les implications potentielles de toute décision thérapeutique liée au cancer font que les médecins cherchent à trouver les meilleurs indicateurs qui sont les marqueurs tumoraux, pour limiter les incertitudes et surtout pour cibler la maladie par des traitements de plus en plus spécifiques. Ils peuvent aider au dépistage du patient asymptomatique, à l'établissement du diagnostic et du pronostic ainsi qu'au suivi thérapeutique de la maladie oncologique (**Sarivalasis et al.,2013**).

#### **III. 4. L'intérêt des biomarqueurs :**

Un biomarqueur est un paramètre mesuré qui sert à évaluer un processus physiopathologique ou physiologique, une maladie ou la réponse de l'organisme à une intervention pharmacologique. Lorsque le paramètre utilisé est le résultat d'un dosage ou d'une mesure à partir d'un échantillon biologique, le terme de biomarqueur est utilisé (**Lasserre et al., 2007**). On nomme ainsi des molécules (protéines, hormones, etc.) et les cellules dont la présence ou la concentration anormale dans le sang, les urines, la salive ou tout autre liquide biologique, atteste de l'existence d'une pathologie. Mais ces indicateurs peuvent faire plus encore. Certains permettent d'adapter au patient le traitement qui lui convient le mieux, en fonction de ses caractéristiques biologiques ou génétiques, de suivre les effets de la thérapie et d'affiner le pronostic. Ils sont donc des outils indispensables à la médecine personnalisée [35].

Le concept n'est pas nouveau. Cela fait des lustres que les médecins mesurent le taux de glucose sanguin de leurs patients quand ils suspectent un diabète, ou la concentration de PSA pour dépister un cancer de la prostate.

C'est par exemple le cas dans le cancer du côlon. La concentration sanguine de la protéine CEA (antigène carcino-embryonnaire) peut aider au dépistage. « Cette analyse atteste de la présence du cancer, mais elle ne dit pas comment le traiter », précise le Pr Bosman. Avec les tests moléculaires, on peut maintenant obtenir des indications sur ce point en établissant le profil génétique des cellules tumorales [35].

#### **III. 4.1. Biomarqueurs pour développer des diagnostics :**

La plupart des diagnostics sont basés sur des marqueurs biologiques. Tous les diagnostics in vitro sont basés sur des biomarqueurs.

La première étape du développement d'un diagnostic consiste à identifier un ou plusieurs biomarqueurs associés à un processus biologique normal ou pathogène, ou à la réponse du patient à un traitement prédéterminé.

La validation clinique de marqueurs biologiques, physiologiques ou morphologiques déterminera quel marqueur ou quelle combinaison de marqueurs est fiable, pertinent(e) et spécifique à la mesure d'un processus prédéterminé ou à la réponse du patient à une thérapie.

La biologie moléculaire basée sur les biomarqueurs génomiques, transcriptomiques, protéomiques ou métabolomiques permet de développer des diagnostics précis, notamment en médecine de précision.

Ce domaine de la médecine de précision nécessite l'identification et la validation clinique d'un grand nombre de biomarqueurs pour prédire l'évolution de la maladie, suivre son évolution, identifier les différentes sous-populations de patients et prévoir et surveiller la réponse des patients à la plupart des traitements.

En effet, peu de thérapies basées sur des médicaments spécifiques sont prescrites grâce au résultat du diagnostic. Aujourd'hui, peu de diagnostics compagnons sont déjà sur le marché, à l'exception du cancer du sein, du cancer du côlon ou du mélanome.

Plusieurs autres domaines médicaux nécessitent le développement et la commercialisation de nouveaux diagnostics. Ainsi, plusieurs thérapies, comme le cancer du pancréas ou la maladie d'Alzheimer, nécessitent encore l'identification de biomarqueurs spécifiques pour établir un processus biologique pathologique.

De plus, le diagnostic de plusieurs pathologies (tumeurs solides, par exemple) serait mieux accepté ou réalisé s'il pouvait l'être sur la base de biomarqueurs issus de biopsies liquides (sang, urine, salive...) [1].

### **III. 4.2. Biomarqueurs pour le Suivi thérapeutique :**

Le plus souvent les marqueurs tumoraux sont importants pour le contrôle de l'efficacité d'un traitement et la détection précoce des métastases ou des récives .Cela devient crucial à mesure que se développent les traitements dits ciblés qui s'attaquent spécifiquement à des protéines caractéristiques des cellules cancéreuses. Mais les thérapies ciblées ne sont efficaces que si les protéines visées sont la cause principale du comportement malin des cellules cancéreuses [35].

Chez les individus susceptibles de répondre au traitement, les biomarqueurs peuvent également permettre de suivre les effets de la thérapie. «Les cellules cancéreuses libèrent en effet diverses molécules dans la circulation sanguine. Si leur concentration augmente au cours du temps, cela signifie que le cancer récidive», explique Fred Bosman.

### III. 4.3. Biomarqueurs et détection des cancers :

Par définition, les marqueurs tumoraux ne sont pas statiques et leur expression varie au cours du temps en fonction de l'état général du patient, du processus tumoral ou des traitements. En pratique, bien qu'un grand nombre de marqueurs présomptifs ont été identifiés, peu d'entre eux ont été promus et recommandés pour une utilisation diagnostique dans la population générale. Leur utilisation est actuellement limitée le plus souvent à l'établissement du bilan initial du cancer (valeur de référence), à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et à la surveillance d'une récurrence.

La performance d'un test diagnostique est fondée sur sa capacité à classer correctement les individus dans les différents sous-groupes cliniques (sujets sains versus sujets malades). Le test idéal devrait être totalement négatif chez les sujets en bonne santé (100 % de spécificité) et totalement positif pour un type de tumeur donnée (100 % de sensibilité). Par ailleurs, ces marqueurs devraient montrer une corrélation nette entre leur concentration sérique et la taille de la tumeur. Actuellement, il existe peu de marqueurs possédant une spécificité et une sensibilité suffisantes pour avoir une utilité en clinique dans le diagnostic des stades précoces des cancers. Seuls l'antigène prostatique spécifique (PSA) et la thyrocalcitonine sont utilisés en routine, respectivement pour le dépistage et le diagnostic des cancers de la prostate et des formes familiales de cancers médullaires de la thyroïde. Ces deux seuls exemples illustrent la difficulté d'identifier des marqueurs de lésions cancéreuses pré-invasives qui sont, par définition, des tumeurs très localisées ne franchissant pas la membrane basale. Ces marqueurs correspondent généralement à des protéines sécrétées directement par les cellules cancéreuses ou par le microenvironnement tumoral dans un espace vasculaire de diffusion à proximité de la tumeur. Toute la difficulté consiste à les identifier et à les doser dans la circulation générale (Solassol *et al.*, 2005).

### III. 4.4. Biomarqueurs et dépistage :

La plupart des marqueurs tumoraux n'étant pas assez sensibles ou spécifiques, ces tests ne conviennent pas au dépistage de la population générale; cependant, quelques-uns peuvent être utilisés pour dépister les personnes à haut risque parce qu'elles ont de solides antécédents familiaux ou des facteurs de risque spécifiques pour un cancer particulier [8].

### III. 4.5. Biomarqueurs et détection des récurrences du cancer :

Les marqueurs tumoraux peuvent être utilisés pour surveiller l'efficacité du traitement, en particulier dans les cancers avancés. Si le niveau du marqueur baisse, le traitement est efficace;

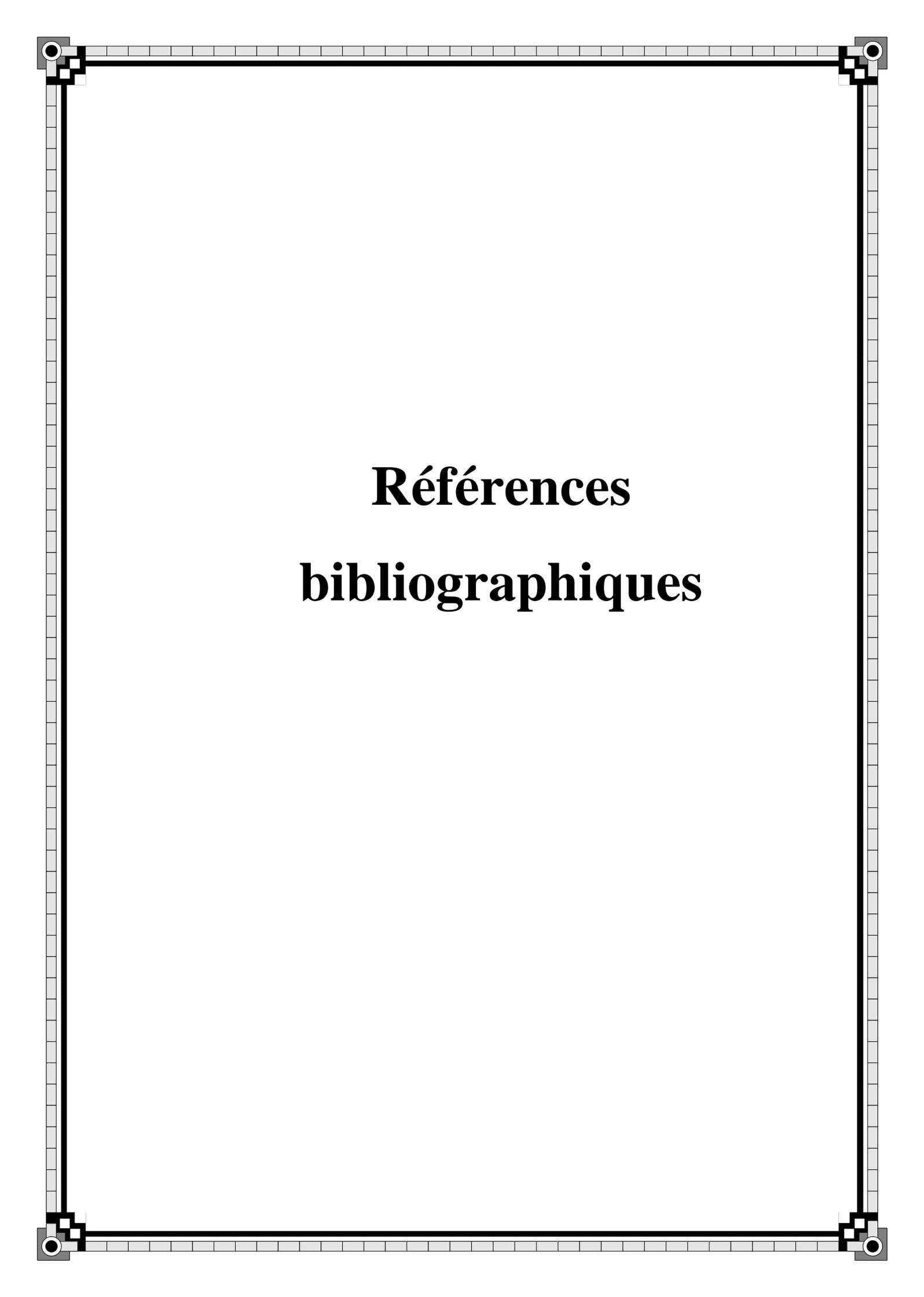
s'il reste élevé, des ajustements sont nécessaires. (Ces informations doivent toutefois être utilisées avec précaution, car d'autres affections peuvent parfois entraîner une hausse ou une baisse des marqueurs tumoraux). L'une des utilisations les plus importantes des marqueurs tumoraux, en plus de guider le traitement, est de surveiller la récurrence du cancer. Si un marqueur tumoral est élevé avant le traitement, faible après le traitement, puis commence à augmenter avec le temps, il est probable que le cancer réapparaisse. (S'il reste élevé après l'opération, il y a alors des chances que le cancer n'ait pas été entièrement enlevé) [8].

# Conclusion

## Conclusion

Les cancers sont les premières causes de mortalité et de morbidité dans le monde. La recherche des biomarqueurs pertinents est un réel enjeu pour améliorer leur prise en charge clinique et thérapeutique, ces marqueurs tumoraux sont rarement spécifiques à une seule tumeur. Souvent une valeur pronostique fait partie intégrante de l'évaluation du traitement et du suivi de certains cancers.

Dans des travaux futurs, plusieurs combinaisons potentielles de marqueurs tumoraux seraient testées pour confirmer leur efficacité dans la détection précoce et préventive des cellules tumorales circulantes (CTC).



# **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

Ballman, K. V. (2015). Biomarker: predictive or prognostic?. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(33), 3968-3971.

Bast Jr, R. C., Ravdin, P., Hayes, D. F., Bates, S., Fritsche Jr, H., Jessup, J. M., ... & Somerfield, M. R. (2001). 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of clinical oncology*, 19(6), 1865-1878.

Carl, J., Bentzen, S. M., Nørgaard-Pedersen, B., & Kronborg, O. (1993). Modelling of serial carcinoembryonic antigen changes in colorectal cancer. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 53(7), 751-755.

Castera, F. (2014). prescription du dosage de PSA et informations des patients : enquête transversale auprès de 212 patients lors du prélèvement sanguin. these de doctorat : médecine. Paris: université Bordeaux.88p

Fletcher, R. H. (1986). Carcinoembryonic antigen. *Annals of internal medicine*, 104(1), 66-73.

Fraser, G. A., & Meyer, R. M. (2007). Biomarkers and the design of clinical trials in cancer.1(3):387-97

Galle, P. R., Foerster, F., Kudo, M., Chan, S. L., Llovet, J. M., Qin, S., ... & Zhu, A. X. (2019). Biology and significance of alpha- fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver international*, 39(12), 2214-2229.

GANIER, L. (2017). Les biomarqueurs à visée pronostique dans le cancer de seins. thèse de doctorat , Université d'Aix-Marseille, France

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

Labianca, R., Nordlinger, B., Beretta, G. D., Mosconi, S., Mandalà, M., Cervantes, A., & Arnold, D. (2013). Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 24, vi64-vi72.

Lara, F. (1984). Diagnostic, évolution pronostic, principe de traitement et de surveillance- Manuel de cancérologie. Dion éditeur, paris, 2, 191-197. (Cited in these de doctorat, universite des sciences des techniques et de technologie, bamako.99p)

Lassere, M. N., Johnson, K. R., Boers, M., Tugwell, P., Brooks, P., Simon, L., ... & Wells, G. (2007). Definitions and validation criteria for biomarkers and surrogate endpoints:

development and testing of a quantitative hierarchical levels of evidence schema. *The Journal of Rheumatology*, 34(3), 607-615.

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

Marrer, E., & Dieterle, F. (2007). Promises of biomarkers in drug development—a reality check. *Chemical Biology & Drug Design*, 69(6), 381-394.

McShane, L. M., Hunsberger, S., & Adjei, A. A. (2009). Effective Incorporation of Biomarkers into Phase II Trials. *Clinical Cancer Research*, 15(6), 1898-1905.

Nannenmacher L., (2003). Cyfra 21.1, *Encycl Méd. Biol*, 18(5) :289-97.

Ouattara, m. H. (2018). Profil biochimique du marqueur tumoral ca15-3 dans le cancer du sein au laboratoire de l'hôpital du mali ; a propos de 30 cas. (these de doctorat , universite des sciences des techniques et de technologie ,bamako. 80p)

Patel, P. S., Raval, G. N., Rawal, R. M., Patel, G. H., Balar, D. B., Shah, P. M., & Patel, D. D. (1995). Comparison between serum levels of carcinoembryonic antigen, sialic acid and phosphohexose isomerase in lung cancer. *Neoplasma*, 42(5), 271-274.

Riedinger JM, Gauchez AS. Les marqueurs tumoraux circulants dans le cancer du sein. Observations, recommandations, perspectives. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 2002 ; 26 (1) : 22-30. (cited in these de doctorat , universite des sciences des techniques et de technologie ,bamak , 80p)

Riedinger JM. Intérêt des marqueurs tumoraux. quelle place pour l'ACE et CA15- 3 ? *Médecine nucléaire*, 2010 ; (34) :44-51. (cited in these de doctorat , universite des sciences des techniques et de technologie , bamako)

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

Romanetto, J. (2011). Intérêts des marqueurs biologiques dans les essais cliniques (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré),37-40

Saadi. (2017).cancer de prostate localisé : évaluation du PSA et de testostérone avant et après traitement par radiothérapie conformationnelle .thèse the doctora en sciences médicales:biochimie.oran: Université d'Oran .239p

Sakanyan, V., & Arnaud, M. C. (2007). Protein arrays and perspectives of medical applications. *Ingenierie et Recherche Biomedicale: IRBM= Biomedical Engineering and Research*, 28(5), 187-193.

Sarivalasis, A., Amram, M. L., & Dietrich, P. Y. (2013). Marqueurstumoraux. *Rev Med Suisse*, 9, 1102-7.

Scaros, O., & Fisler, R. (2005). Biomarker technology roundup: from discovery to clinical applications, a broad set of tools is required to translate from the lab to the clinic. *Biotechniques*, 38(S4), S30-S32.

Solassol, J., Boulle, N., Maudelonde, T., & Mangé, A. (2005). Protéomique clinique: vers la détection précoce des cancers?. *M/S: médecine sciences*, 21(8-9), 722-728.

Szymanowicz A., (2011). Les marqueurs tumoraux, *Feuillets de biologie*, 302 :45-55.

### Les sites web :

1/ <https://www.acobiom.com/fr/biomarqueurs-et-diagnostics> (consulter le 24 avril 2022)

2/<https://www.inserm.fr/dossier/proteomique/#:~:text=La%20prot%C3%A9omique%20consiste%20%C3%A0%20%C3%A9tudier,une%20entit%C3%A9%20dynamique%20et%200complexe>. (consulter le 24 avril 2022)

3/ <https://www.phylogene.com/index.php?pagendx=222> (consulter le 26 avril 2022)

4/ <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/15506.pdf> ( consulter le 27 avril 2022)

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

<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126957.pdf>

(cited in thèse de doctorat, UHP-Université Henri Poincaré)

6/ PIPAME Reflexion prospective autour des biomarqueurs [en ligne]. 2009 Disponible via : <http://www.industrie.gouv.fr/p3e/etudes/bio/biomarqueurs.pdf> (cited in thèse de doctorat, UHP-Université Henri Poincaré)

7/<https://www.anticorps-enligne.fr/resources/18/1528/marqueurs-tumoraux-proteiques/> (consulter le 29 avril 2022)

8/<http://www.labtestsonline.fr/tests/TumorMarkers.html> (consulter le 30 avril 2022)

9/<https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/tumour-markers>(consulter le 1 mai 2022)

10/<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-387/marqueurs-tumoraux-quelle-utilite-en-pratique-clinique#tab=tab-read> (consulter le 2 mai 2022)

11/<https://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/le-cancer/les-marqueurs-tumoraux/notions-de-base.html/> (consulter le 2 mai 2022)

12/<https://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/le-cancer/les-marqueurs-tumoraux/marqueurs-tumoraux-usuels.html/> (consulter le 5 mai 2022)

- 13/<https://www.rcsb.org/structure/2oc2> (consulter le 7 mai 2022)
- 14/ <https://www.sinobiological.com/resource/alpha-fetoprotein/proteins>(consulter le 8 mai 2022)
- 15/ <https://www.cancerquest.org/node/6307> (consulter le 10 mai 2022)
- 16/ <https://www.rcsb.org/structure/6XTG> (consulter le 10 mai 2022)
- 17/[https://fr.123rf.com/photo\\_40894258\\_la-phosphatase-acide-prostatique-pap-des-protéines-biomarqueur-du-cancer-de-la-prostate-représentation-d.html](https://fr.123rf.com/photo_40894258_la-phosphatase-acide-prostatique-pap-des-protéines-biomarqueur-du-cancer-de-la-prostate-représentation-d.html) (consulter le 11 mai 2022)
- 18/<https://www.topsante.com/medecine/analyses-de-sang/phosphatase-alcaline-dosage-sangin-et-resultats> (consulter le 12 mai 2022)
- 19/ [https://fr.wikipedia.org/wiki/Phosphatase\\_alcaline](https://fr.wikipedia.org/wiki/Phosphatase_alcaline) (consulter le 13 mai 2022)
- 20/ <https://www.rcsb.org/structure/1GVZ> (consulter le 15 mai 2022)
- 21/[https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c\\_351711/fr/neuron-specific-enolase](https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_351711/fr/neuron-specific-enolase) (consulter le 16 mai 2022)
- 22/<https://www.sinobiological.com/resource/nse-eno2/proteins> (consulter le 16 mai 2022)
- 23/<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2570629-ldh-eleve-bas-dosage-enzyme-resultats/> (consulter le 20 mai 2022)
- 24/ <https://www.rcsb.org/structure/2v6m> (consulter le 22 mai 2022)
- 25/ <https://www.cerballiance.fr/fr/blog/grossesse/beta-hcg-le-test-de-grossesse> (consulter le 23 mai 2022)
- 26/ <https://www.rcsb.org/structure/1hcn> (consulter le 24 mai 2022)
- 27/[https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c\\_351698/fr/thyroglobuline-ultrasensible](https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_351698/fr/thyroglobuline-ultrasensible) (consulter le 26 mai 2022)
- 28/<https://fr.dreamstime.com/illustration-stock-thyroglobuline-protéine-dimère-produit-cellule-folliculaire-image84878797> (consulter le 1 juin 2022)
- 29/[https://www.aps.dz/sante-science-technologie/128390-cancer-en-algerie-65-000-nouveaux-cas-depuis-debut-2021#:~:text=ALGER%20%2D%20Soixante%2Dcinq%20mille%20\(m%C3%A9dicale%20C%20le%20professeur%20Kamel%20Bouزيد](https://www.aps.dz/sante-science-technologie/128390-cancer-en-algerie-65-000-nouveaux-cas-depuis-debut-2021#:~:text=ALGER%20%2D%20Soixante%2Dcinq%20mille%20(m%C3%A9dicale%20C%20le%20professeur%20Kamel%20Bouزيد). (consulter le 1 juin 2022)
- 30/<https://www.aps.dz/sante-science-technologie/128390-cancer-en-algerie-65-000-nouveaux-cas-depuis-debut->

[2021#:~:text=ALGER%20%2D%20Soixante%2Dcinq%20mille%20\(,m%C3%A9dicale%20C%20le%20professeur%20Kamel%20Bouid. \(consulter le 2 juin 2022\)](#)

31/<https://jeune-independant.net/constantine-le-nombre-de-malades-du-cancer-en-hausse/> (consulter le 4 juin 2022)

32/<https://www.passeportsante.net/fr/Maux/analyses-medicales/Fiche.aspx?doc=analyse-CA15-3-sang> (consulter le 7 juin 2022)

33/<https://unitslab.com/fr/node/112> (consulter le 7 juin 2022)

34/<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2753121-alpha-foetoproteine-norme-dosage-indications-taux-eleve-cancer-foie-testicule/> (consulter le 9 juin 2022).

35/[https://sciencesnaturelles.ch/personalizedhealthexplained/resultate/verstehen\\_von\\_statistiken](https://sciencesnaturelles.ch/personalizedhealthexplained/resultate/verstehen_von_statistiken) (consulter le 9 juin 2022).

### **Abstract**

Cancer research is a major public health issue. Each year the number of cancer cases has more than doubled in recent years. The heterogeneity of tumor characteristics, for the same cancer, imposes complex challenges in the search for effective treatments. In this context, important hopes are placed in the search for predictive biomarkers that reflect the characteristics of patients and their tumours in order to guide the choice of therapeutic strategy.

A tumor marker is a protein substance, a hormone naturally present in the body. Tumor markers represent a subset of biomarkers indicative of cancerous growth. Most of these markers are produced both by normal cells as well as by tumor cells. However, the levels at which they are present in body fluids such as urine, saliva or blood are generally significantly higher in patients with various malignant tumors, which in high dosage may indicate the presence of cancer. But it can also be made by the body when a tumor develops, or by the cancer cells themselves. Tumor markers can be specific to certain cancers, or common to different cancers

Prostate cancer is the first cancer in men over the age of 50. With early detection, less than 20% are currently diagnosed at the metastatic stage. For the time being, the PSA assay is the reference biological test.

Biomarkers are key elements in diagnosing a disease or pathological process, The dosage of tumor markers allows to develop access to care in the field of public health prevention and personalized support in the care system, It also has an interest in improving and preventing the quality of life of the person diagnosed early.

## ملخص

أبحاث السرطان هي قضية صحية عامة رئيسية. في كل عام، تضاعف عدد حالات السرطان في السنوات الأخيرة. يفرض عدم تجانس خصائص الورم، لنفس السرطان، تحديات معقدة في البحث عن علاجات فعالة. في هذا السياق، يتم وضع آمال كبيرة في البحث عن مؤشرات حيوية تنبؤية تعكس خصائص المرضى وأورامهم من أجل توجيه اختيار الإستراتيجية العلاجية.

علامة الورم هي مادة بروتينية، وهو هرمون موجود بشكل طبيعي في الجسم. تمثل علامات الورم مجموعة فرعية من المؤشرات الحيوية التي تشير إلى النمو السرطاني. يتم إنتاج معظم هذه العلامات بواسطة الخلايا الطبيعية وكذلك عن طريق الخلايا السرطانية. ومع ذلك، فإن المستويات التي توجد فيها في سوائل الجسم مثل البول أو اللعاب أو الدم تكون بشكل عام أعلى بشكل ملحوظ في المرضى الذين يعانون من أورام خبيثة مختلفة، والتي قد تشير بجرعة عالية إلى وجود السرطان. ولكن يمكن أن يصنعه الجسم أيضًا عند تطور الورم، أو بواسطة الخلايا السرطانية نفسها. يمكن أن تكون علامات الورم خاصة ببعض أنواع السرطان، أو شائعة في أنواع السرطان المختلفة

سرطان البروستات هو أول سرطان يصيب الرجال فوق سن 50. مع الاكتشاف المبكر، يتم تشخيص أقل من 20٪ حالياً في المرحلة النقيية. في الوقت الحالي، يعد اختبار PSA هو الاختبار البيولوجي المرجعي

المؤشرات الحيوية هي عناصر رئيسية في تشخيص المرض أو العملية المرضية، تسمح جرعة علامات الورم بتطوير الوصول إلى الرعاية في مجال الوقاية من الصحة العامة والدعم الشخصي في نظام الرعاية، كما أنها مهتمة بتحسين ومنع نوعية حياة الشخص الذي تم تشخيصه مبكراً.

**Année universitaire : 2021-2022**

**Présenté par : BOULAHDJAR Asma  
BELOUAHEM Mouna Afef**

## **L'INTERET DES MARQUEURS TUMORAUX DANS LE DIAGNOSTIQUE DE CERTAINES PATHOLOGIES DE CANCER**

### **Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie**

La recherche sur le cancer est un enjeu majeur de santé publique. Chaque année le nombre de cas de cancer à plus que doublé dans les dernières années. L'hétérogénéité des caractéristiques tumorales, pour un même cancer, impose des défis complexes dans la recherche de traitements efficaces. Dans ce contexte, des espoirs importants sont placés dans la recherche de biomarqueurs prédictifs reflétant les caractéristiques des patients ainsi que de leur tumeur afin d'orienter le choix de la stratégie thérapeutique.

Un marqueur tumoral est une substance protéine, hormone présente naturellement dans l'organisme, Les marqueurs tumoraux représentent un sous-ensemble de biomarqueurs indicatifs d'une croissance cancéreuse. La plupart de ces marqueurs sont aussi bien produits par les cellules normales ainsi que par les cellules tumorales. Les niveaux auxquels ils sont présents dans les fluides corporels comme l'urine, la salive ou le sang sont cependant en général sensiblement plus élevés chez les patients souffrant de diverses tumeurs malignes, qui en cas de dosage élevé, peut indiquer la présence d'un cancer. Mais il peut aussi être fabriqué par le corps lorsqu'une tumeur se développe, ou par les cellules cancéreuses elles-mêmes. Les marqueurs tumoraux peuvent être spécifiques à certains cancers, ou communs à différents cancers.

Le cancer de la prostate est le premier cancer chez l'homme de plus de 50 ans. Grâce au dépistage précoce, moins de 20 % d'entre eux sont actuellement diagnostiqués au stade métastatique. Pour l'heure, le dosage du PSA est le test biologique de référence.

Les biomarqueurs sont des éléments-clés pour diagnostiquer une maladie ou un processus pathologique, Le dosage des marqueurs tumoraux permet de développer un accès aux soins dans le domaine de la prévention de la santé publique et un accompagnement personnalisé dans le système de soins, il présente aussi un intérêt dans l'amélioration et dans la prévention de la qualité de vie chez la personne diagnostiquée de manière précoce.

**Mots-clés :** Marqueurs tumoraux., Dépistage, Cancers, Dosage.

#### **Laboratoires de recherche :**

Laboratoire de Génie Microbiologique et Applications (LGMA). Université Frères Mentouri, Constantine 1.

**Encadreur :** NOUADRI Tahar MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1.

**Examineur 1 :** NECIB Youcef Pr - Université Frères Mentouri, Constantine 1.

**Examineur 2 :** BENNAMOUN Leila MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1