

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

UNIVERSITE DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie
et d'Odonto-Stomatologie

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But - Une Foi

Année Universitaire 2003 - 2004

N° *60*

TITRE

**INTERET DES MARQUEURS TUMORAUX
DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI
THERAPEUTIQUE DES CANCERS**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 2004

devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie
et d'Odonto-Stomatologie du Mali

Par **Mr Saïdou Adamou dit AMATAGAS**

Pour obtenir le Grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

JURY :

Président du jury : Docteur Elimane MARIKO

Membre du jury : Docteur Cheick Bougadary TRAORE

Co-Directeur de thèse : Docteur Amadou Mackan SARR

Directeur de thèse : Professeur Amadou DIALLO

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2003 - 2004

ADMINISTRATION

DOYEN **MOUSSA TRAORE** - PROFESSEUR

1^{er} ASSESSEUR **MASSA SANOGO** - MAITRE DE CONFERENCES

2^{eme} ASSESSEUR **GANGALY DIALLO** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGÉ

SECRETAIRE PRINCIPAL **YENIMEGUE ALBERT DEMBELE** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGÉ

AGENT COMPTABLE **MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL** - CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA

Mr Bocar SALL

Mr Souleymane SANGARE

Mr Yaya FOFANA

Mr Mamadou L. TRAORE

Mr Balla COULIBALY

Mr Mamadou DEMBELE

Mr Mamadou KOUMARE

Mr Mohamed TOURE

Mr Ali Nouhoum DIALLO

Mr Aiy GUINDO

Ophtalmologie

Orthopédie Traumatologie - Secourisme

Pneumo-ptisiologie

Hématologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Pharmacognosie

Pédiatrie

Médecine interne

Gastro-Entérologie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE

Mr Sambou SOUMARE

Mr Abdou Alassane TOURE

Mr Kalilou OUATTARA

Mr Amadou DOLO

Mr Alhousseini Ag MOHAMED

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Orthopédie - Traumatologie, **Chef de D.E.R.**

Urologie

Gynéco Obstétrique

O.R.L

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Abdoulaye DIALLO

Mr Djibril SANGARE

Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP

Mr Abdoulaye DIALLO

Mr Gangaly DIALLO

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie - Réanimation

Chirurgie Viscérale

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aida SOW

Mr Salif DIAKITE

Gynéco-Obstétrique

Gynéco-Obstétrique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE

Mr. Mamadou TRAORE

Mr Sadio YENA

Mr Filifing SISSOKO

Mr Issa DIARRA

Gynéco-Obstétrique

Gynéco-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Gynéco-obstétrique

5. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Mamadou L. DIOMBANA
Mr Sékou SIDIBE
Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Tiéman COULIBALY
Mme TRAORE J. THOMAS
Mr Nouhoum ONGOIBA
Mr Zanafon OUATTARA
Mr Zimogo Zié SANOGO
Mr Adama SANGARE
Mr Youssouf COULIBALY
Mr Samba Karim TIMBO
Mme TOGOLA Fanta KONIPO
Mr Sanoussi BAMANI
Mr Doulaye SACKO
Mr Ibrahim ALWATA
Mr Lamine TRAORE
Mr Mady MAKALOU
Mr Aly TEMBELY
Mr Niani MOUNKORO
Mr Djénèba DOUMBIA
Mr Tiemoko D. COULIBALY
Mr Souleymane TOGORA
Mr Mohamed KEITA

Stomatologie
Orthopédie - Traumatologie
Anesthésie - Réanimation
Orthopédie Traumatologie
Ophtalmologie
Anatomie & Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Orthopédie - Traumatologie
Anesthésie - Réanimation
ORL
ORL
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Orthopédie - Traumatologie
Ophtalmologie
Orthopédie/Traumatologie
Urologie
Gynécologie/Obstétrique
Anesthésie/Réanimation
Odontologie
Odontologie
ORL

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO
Mr Bréhima KOUmare
Mr Siné BAYO
Mr Yéya T. TOURE
Mr Amadou DIALLO
Mr Moussa HARAMA
Mr Ogobara DOUMBO

Chimie Générale & Minérale
Bactériologie-Virologie
Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Biologie
Biologie
Chimie Organique
Parasitologie - Mycologie **Chef de D.E.R.**

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE
Mr Anatole TOUNKARA
Mr Amadou TOURE
Mr Flabou Bougoudogo

Chimie Organique
Immunologie
Histoembryologie
Bactériologie-Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bakary M. CISSE
Mr Abdourahmane S. MAIGA
Mr Adama DIARRA
Mr Mamadou KONE
Mr Massa SANOGO

Biochimie
Parasitologie
Physiologie
Physiologie
Chimie Analytique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE
Mr Sékou F. M. TRAORE
Mr Abdoulaye DABO
Mr Abdourahmane TOUNKARA
Mr Ibrahim I. MAIGA
Mr Moussa Issa DIARRA
Mr Amagana DOLO
Mr Kaourou DOUCOURE
Mr Bouréma KOURIBA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Cheik Bougadari TRAORE

Biologie
Entomologie médicale
Malacologie, Biologie Animale
Biochimie
Bactériologie - Virologie
Biophysique
Parasitologie
Biologie
Immunologie
Bactériologie-Virologie
Anatomie-Pathologie

5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY
Mr Mahamadou A. THERA

Hématologie
Parasitologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY
Mr Mamadou K. TOURE
Mr Mahamane MAIGA
Mr Baba KOUMARE
Mr Moussa TRAORE
Mr Issa TRAORE
Mr Mamadou M. KEITA
Mr Hamar A. TRAORE
Mr Dapa Aly DIALLO
Mr Moussa Y. MAIGA

Médecine Interne
Cardiologie
Néphrologie
Psychiatrie, **Chef de DER**
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Interne
Hématologie
Gastro-entérologie – Hépatologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Tourmani SIDIBE
Mr Bah KEITA
Mr Boubacar DIALLO
Mr Somita KEITA
Mr Abdel Kader TRAORE
Mr Siaka SIDIBE

Pédiatrie
Pneumo-Phtisiologie
Cardiologie
Dermato-Leprologie
Médecine Interne
Radiologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamadou DEMBELE
Mr Mamady KANE
Mme Tatiana KEITA
Mr Diankiné KAYENTAO †
Mme TRAORE Mariam SYLLA
Mr Adama D. KEITA
Mme SIDIBE Assa TRAORE
Mme Habibatou DIAWARA

Médecine Interne
Radiologie
Pédiatrie
Pneumo-Phtisiologie
Pédiatrie
Radiologie
Endocrinologie
Dermatologie

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE
Mr Bougouzié SANOGO
Mr Saharé FONGORO
Mr Bakoroba COULIBALY
Mr Kassoum SANOGO
Mr Seydou DIAKITE
Mr Mahamadou B. CISSE
Mr Arouna TOGORA
Mme DIARRA Assétou SOUCKO
Mr Boubacar TOGO
Mr Mahamadou B. TOURE
Mr Idrissa A. CISSE
Mr Mamadou B. DIARRA
Mr Anselme KONATE
Mr Moussa T. DIARRA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Souleymane COULIBALY
Mr Daouda K. MINTA
Mr Soungalo DAO

Psychiatrie
Gastro-entérologie
Néphrologie
Psychiatrie
Cardiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Médecine Interne
Pédiatrie
Radiologie
Dermatologie
Cardiologie
Hépatogastro-entérologie
Hépatogastro-entérologie
Pneumologie
Psychologie
Maladies Infectieuses
Maladies Infectieuses

5. ASSISTANT

Mr Cheick Oumar GUINTO

Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie analytique

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA †	Matière Médicale
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum HAIDARA	Législation
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie, Chef de D.E.R.

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Benoît KOUMARE	Chimie Analytique
Mr Drissa DIALLO	Matières Médicales
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Ababacar I. MAIGA	Toxicologie
Mr Yaya KANE	Galénique

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique, Chef de D.E.R.
---------------------	---------------------------------------

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAIGA	Santé Publique
--------------------	----------------

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique
--------------------	----------------

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE	Santé Publique
Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Alassane A. DICKO	Santé Publique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Arouna COULIBALY	Mathématiques
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie Médicale
Mr Yaya COULIBALY	Législation
Mme Rokia SANOGO	Pharmacognosie
Mr Boubacar TRAORE	Pharmacognosie
Mr Saïbou MAIGA	Législation
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire
Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale
Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
Mr Oumar THIERO	Biostatistique
Mr Mangara M. BAGAYOGO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Guimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Djibril SANGARE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Mouctar DIALLO	Biologie Parasitologie

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA	Bromatologie
Pr. Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr. Eric PICHARD	Pathologie Infectieuse
Pr. Mounirou CISSE	Hydrologie
Pr. Amadou Papa DIOP	Biochimie

**INTERET DES MARQUEURS TUMORAUX DANS LE
DEPISTAGE ET LE SUIVI THERAPEUTIQUE DES CANCERS**

DEDICACE

- A mes parents qui m'ont soutenu moralement et financièrement
- A mes amis et sympathisants
- A tous les professeurs de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie pour l'enseignement et la formation qu'ils nous ont donnés

Q'ils soient assurés de mon profond attachement.

REMERCIEMENTS

- Au personnel du laboratoire BIOTECH :

Lassine KONE, Racky DIALLO, Mme N'DIAYE Ana SARR, Mme SINGARE Maïmouna SARR, Abdoul Wahab KORA

- Au personnel de CID – TERYA et du cabinet FICUS,

- Au Dr. Ali KOMOU pharmacien biologiste,

- A M. Cheick Sidate DIOP et famille de Mali Matériel Hospitalier

- Enfin, à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

AUX MEMBRES DU JURY

- Au président du jury : Colonel ELIMANE MARIKO

Pharmacien chef des Forces Armées et de Sécurité, chef de DER des Sciences Pharmaceutiques Maître de conférence à la FMPOS

Cher Maître, nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse. L'éclat de votre savoir, votre dévouement à la formation des étudiants forcent notre admiration.

Veuillez trouver l'assurance de notre reconnaissance et de notre profond respect.

- Au Dr. CHEICK BOUGADARY TRAORE, spécialiste en anatomo –cyto pathologie , Maître assistant à la FMPOS, collaborateur du projet de dépistage du Cancer du col utérin

Votre simplicité dans la rigueur, votre ouverture et surtout votre amour pour le travail bienfait font de vous un repère aussi bien pour vos collègues que pour les étudiants de la FMPOS.

Permettez-nous cher Maître d'exprimer à cet instant solennel notre profonde gratitude.

- A notre co-directeur de thèse Dr AMADOU MAKHAN SARR

Pharmacien biologiste spécialiste en hématologie biologique, en biochimie clinique, en Immunologie générale et médicale, responsable du laboratoire d'Analyses biomédicales : BIOTECH

Vous avez initié, conçu et suivi pas à pas ce travail ; nous sommes honorés de la confiance que vous nous avez faite.

Nous avons pu apprécier lors de nos stages, vos qualités humaines et de grand praticien.

Veuillez trouver dans ce travail « le votre » l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre attachement respectueux.

- A Notre cher Maître et Directeur de Thèse Pr. AMADOU DIALLO

Professeur en Biologie à la FMPOS

Votre générosité, votre simplicité, votre modestie et surtout vos sens prononcés des relations humaines ont retenus notre admiration.

Vous avez généreusement dirigé ce travail avec précision.

Veuillez accepter cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude et de notre haute considération.

LES ABREVIATIONS

ACE : antigène carcino-embryonnaire
AFP: alpha foeto-protéine
Ag: antigène
Ag*: antigène marqué
Ag^o: molécule à doser
BHCG: bêta hormone chorionique gonadotrope
B2m: bêta 2 microglobuline
CA: antigène de cancer
CD : cluster of differentiation
CMT: cancer médullaire de la thyroïde
EIA: enzyme immuno-assay
FIA: fluorescence-immuno-assay
GIGA: gastro-intestinal carbohydrate antigène
HCG: hormone chorionique gonadotrope
IC: index cinétique
Ig: immunoglobuline
IRMA: immuno-radio-metric-assay
LIA : luminescence-immuno-assay
LASA : acide sialique lie aux lipides
MT: marqueurs tumoraux
NSE : neuron specific enolase
PAP : phosphatase acide prostatique
PIN : pronostic intra-epithelial neoplasia
PSA : antigène spécifique de la prostate
RIA: radio-immunoanalyse
SCC: squamous cell carcinoma antigen
TATI: tumor associated trypan inhibitor
TCT: thyrocalcitonine
TG: thyroglobuline
TGF: transforming growth factor
TK: thyrosine-kinase
TPA: tissue polypeptide antigen
TPS: tissue polypeptide specific antigen
VS: vitesse de sédimentation

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
I. GENERALITE.....	2
1. Immunologie des tumeurs.....	2
1.1. Réponse immunitaire spécifique.....	2
1.1.1 Modèles expérimentaux.....	2
1.1.2 Les antigènes des tumeurs.....	2
1.1.2.1 Les antigènes de transplantation associés aux tumeurs.....	3
- Antigènes communs.....	3
- Antigènes spécifiques.....	3
1.1.2.2 Les antigènes non spécifiques de tumeur.....	3
- Antigènes non spécifiques de tumeur.....	3
- Antigènes de différenciation ou de distribution restreinte.....	3
- Antigènes oncofoetaux.....	4
- Antigènes modifiés.....	4
1.2 Réponse immunitaire non spécifique.....	4
1.3 Mécanisme d'échappement des tumeurs à la réponse immunitaire.....	4
- Diminution de l'expression des molécules HLA de classe I...5	
- Mutation ponctuelle.....	5
- Sécrétion des cytokines immunosuppressives par la tumeur elle même.....	5
- Absence de molécules de co-stimulation.....	5
- Surexpression des gènes de résistance à l'apoptose.....	5
- Modulation antigénique par l'anticorps.....	5
- Absence d'expression des molécules HLA de classe II.....	5
2. Notion générale sur les marqueurs tumoraux.....	6
2.1 Définition.....	6
2.2 Origine.....	6
2.3 Classification.....	6
2.3.1 Les marqueurs plasmatiques ou sériques.....	7
2.3.1.1 Les marqueurs sécrétés par la tumeur.....	7
- Protéine d'origine embryonnaire.....	7
- Protéine d'origine placentaire.....	7
- Marqueurs provenant des cellules matures.....	7
2.3.1.2 Les marqueurs témoins de l'envahissement tumoral.....	7
2.3.1.3 Les marqueurs de prolifération.....	7

2.3.1.4	Les marqueurs cellulaires de différenciation.....	8
2.3.1.5	Les marqueurs oncogéniques.....	8
2.3.1.6	Les marqueurs provenant du métabolisme.....	8
2.3.2	Les marqueurs non sécrétés , présents sur la tumeur.....	8
2.3.3	Les marqueurs urinaires.....	8
2.3.4	Les anticorps.....	8
2.4	Les organes pouvant être siège de processus néoplasique.....	9
2.5	Dosage biologique.....	10
2.5.1	Prélèvement.....	10
2.5.2	Méthodes de dosage.....	10
-	Classification.....	10
-	Méthodes à marqueurs radioactifs.....	10
-	Méthodes à traceurs enzymatiques.....	11
-	Méthodes à marqueurs photoluminescents et chimiluminescents.....	11
2.5.2.1	Dosage RIA.....	11
-	Méthodes par compétition type RIA.....	11
-	Méthodes immunométriques à deux sites ou méthodes « Sandwich » ou méthodes par excès d'Ac.....	12
-	Lecture d'un résultat.....	13

II INTERET DES MARQUEURS TUMORAUX SERIQUES.....14

1	Marqueurs sériques dans les cancers colorectaux.....	14
1.1	Dépistage, Diagnostic précoce.....	14
1.1.1	Sensibilité.....	14
1.1.2	Spécificité.....	14
1.2	ACE et le bilan d'extension.....	15
1.3	ACE et réponse au traitement.....	15
1.4	ACE et surveillance.....	16
1.5	Autres marqueurs.....	17
1.5.1	Antigène CA 19-9.....	17
1.5.2	Tumor associated trypan inhibitor TATI.....	17
1.5.3	Antigène CA 72-4.....	17
1.5.4	Le TPA (tissu polypeptide antigène).....	17
1.5.5	L'antigène CA 242.....	18
1.6	Prolactine plasmatique.....	18
2	L'antigène CA 19-9 dans les cancers de l'estomac et du pancréas.....	18
2.1	Dépistage, Diagnostic précoce.....	18
2.1.1	Spécificité.....	18
2.2	CA 19-9 et bilan d'extension.....	19

2.3	CA 19-9 et réponse au traitement.....	20
2.4	CA 19-9 et surveillance.....	20
2.5	Cancers gastro-pancréatiques et autres marqueurs.....	21
2.5.1	L'antigène carcino-embryonnaire ACE.....	21
2.5.2	L'antigène 72-4 (CA 72-4).....	21
2.5.3	Le tissu polypeptide antigène.....	21
2.5.4	Les antigènes CA 242 et 195.....	21
2.5.5	Tumor associated trypsin inhibitor (TATI).....	21
3	Les marqueurs sériques dans le cancer du sein.....	21
3.1	Dépistage, Diagnostic précoce.....	22
3.2	CA 15-3 et bilan d'extension.....	22
3.3	CA 15-3 et réponse au traitement.....	22
3.4	CA 15-3 et surveillance du cancer du sein.....	23
3.5	Autres marqueurs des cancers du sein.....	23
3.5.1	ACE.....	23
3.5.2	Transforming growth factor.....	24
3.5.3	CA 549.....	24
3.5.4	Fibronectine.....	24
3.5.5	CA 50, TPA, Acide sialique lié aux lipides (LASA).....	24
4	Les marqueurs sériques dans le cancer de la prostate.....	24
4.1	Dépistage, Diagnostic précoce.....	24
4.1.1	Spécificité.....	25
4.1.2	Sensibilité.....	25
4.2	PSA et réponse au traitement.....	25
4.3	PSA et surveillance du cancer de la prostate.....	25
4.4	Autres marqueurs du cancer de la prostate.....	26
4.4.1	Alpha 1 anti-chymotrypsin.....	26
4.4.2	Androgènes, phosphatase acide prostatique.....	26
4.4.3	TPA, LASA.....	26
5	Les marqueurs sériques et le cancer de l'ovaire.....	27
5.1	Dépistage, Diagnostic précoce.....	27
5.2	CA 125 et réponse au traitement.....	27
5.3	CA 125 et surveillance.....	27
5.4	Autres marqueurs du cancer de l'ovaire.....	28
5.4.1	L'ACE.....	28
5.4.2	Le CYFRA 21-1.....	28
5.4.3	Le CA 30-22, TPS ou CASA.....	29

5.4.4	Le TATI.....	28
6	Les tumeurs de l'appareil de reproduction.....	29
6.1	Tumeurs des testicules.....	29
6.1.1	Diagnostic.....	29
6.1.2	Pronostic.....	30
6.1.3	Surveillance.....	30
6.2	Tumeurs ovariennes(autres que les tumeurs épithéliales).....	31
6.3	Tumeurs placentaires.....	30
6.3.1	Môle hydatiforme.....	31
6.3.2	Choriocarcinome.....	31
7	Les cancers bronchiques primitifs.....	31
8	Les marqueurs sériques et le cancer du foie.....	32
9	Les cancers thyroïdiens.....	33
9.1	Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT).....	33
9.1.1	La thyrocalcitonine (TCT).....	34
	- Intérêt diagnostic.....	34
	- Intérêt dans le dépistage des CMT familiaux.....	34
	- Modalités de l'exploration.....	34
	- Réalisation de l'exploration.....	34
	- Interprétation.....	34
	- Intérêt de la surveillance après traitement initial.....	34
9.1.2	L'ACE.....	35
9.2	Les épithéliomas différenciés de la thyroïde.....	35
9.2.1	Dépistage et diagnostic.....	35
9.2.2	Surveillance et suivi.....	35
10	Les marqueurs sériques dans les cancers du col de l'utérus.....	36
11	Le myélome multiple.....	36
	CONCLUSION.....	37
	BIBLIOGRAPHIE.....	39

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le terme de marqueur est assez répandu en biologie médicale : c'est le témoin d'une maladie . En oncologie biologique, le terme de marqueur tumoral s'est rapidement vulgarisé au point que cette association de mots soit devenue aujourd'hui une expression consacrée. En fait en cancérologie la notion de témoin de la maladie cancéreuse serait plus rigoureuse.

Depuis la découverte de la phosphatase acide prostatique (PAP), qui peut être considérée comme le premier marqueur biologique du cancer, de nombreux marqueurs biologiques de plus en plus spécifiques d'un cancer donné ont été découverts .

Ces marqueurs tumoraux sont des substances biologiques caractéristiques chez les cancers, synthétisés par les cellules tumorales et retrouvés dans le sang, l'urine et divers liquides biologiques.

L'intérêt de ces marqueurs tumoraux réside dans :

- l'aide au diagnostic de la maladie cancéreuse ;
- l'appréciation de l'efficacité thérapeutique ;
- surtout la surveillance après traitement de cette tumeur pour déceler une récurrence éventuelle.

Notre étude ne portera que sur les marqueurs urinaires et les marqueurs sériques ou plasmatiques dont le champ d'application s'est étendu à de nombreuses localisations ces dernières années.

GENERALITES

I - GENERALITES :

1. Immunologie des tumeurs : (4,14,17,20,26,33,34)

l'idée selon laquelle qu'il pourrait exister une immunité dirigée contre les tumeurs n'est pas nouvelle et c'est à la fin du siècle dernier que PAUL ERLICH pensait que chaque être humain était fréquemment exposé à des germes dits aberrants qui nous envahirait s'ils n'étaient pas contrôlés par le système immunitaire . Ces tumeurs ont été considérées comme des tissus greffés reconnus par le système immunitaire. Ceci a conduit à des tentatives de stimulation pour favoriser le rejet. Cette réponse immunitaire de l'organisme vis à vis des tumeurs peut être spécifique ou non spécifique .

1.1 - Réponse immunitaire spécifique :

1.1.1 - Modèles expérimentaux :

L'immunogénicité d'une tumeur peut être démontrée par la réaction de rejet après greffe chez un receveur syngénique . Ce rejet est dû à une réponse immunitaire spécifique. Il est absent ou retardé chez un receveur immunodéprimé ou nouveau né.

En effet, la capacité de rejeter la tumeur peut être transmise à un receveur syngénique naïf par les lymphocytes T d'un animal qui a lui même la tumeur. Cette immunisation contre la tumeur conduisant au rejet nécessite à la fois des lymphocytes TCD4+ et CD8+ . Néanmoins le pouvoir immunogène des tumeurs est très variable. Les tumeurs induites par les radiations UV ou aux virus sont très immunogènes et souvent rejetées par l'animal syngénique immunocompétent alors que les tumeurs induites par les carcinogènes chimiques (methyl chrolantrène) sont acceptées par la souris syngénique sauf si celle-ci a été probablement immunisée contre la même tumeur.

1.1.2 - Les antigènes des tumeurs :

Les tumeurs sont le siège d'altération génétique (mutation, délétion, translocation chromosomique). Certaines de ces altérations vont conduire à l'expression par les cellules tumorales de protéines modifiées qui pourraient constituer des cibles antigéniques pour la réponse immunitaire de l'hôte.

1.1.2.1 - les antigènes de transplantation associés aux tumeurs : T.A.T.A

Ces antigènes sont de deux types :

- Les premiers sont communs à de nombreuses tumeurs provenant de tissus différents
- Les seconds sont spécifiques de chaque tumeur individuelle ;

Une tumeur peut exprimer les deux types d'antigènes.

- Antigènes communs :

Ils sont retrouvés sur les tumeurs induites par les virus tels que le virus de papillome impliqué dans le cancer de col de l'utérus et de la peau. On connaît de nombreux virus oncogènes à ARN provoquant des leucémies et des sarcomes chez l'animal. Un virus de leucémie humaine a été découvert, il s'agit du HTLV1 (Human T Leukemia Virus 1)

- Antigènes spécifiques :

Ces antigènes peuvent induire une réponse immunitaire vis à vis des cellules tumorales seulement si l'animal a été au préalable immunisé avec la même tumeur. Ceci a été mis en évidence dans la tumeur induite par les carcinogènes chez la souris de lignée pure. La nature de ces antigènes longtemps inconnue a été élucidée.

1.1.2.2. - Antigènes non spécifiques de tumeur :

Leurs mises en évidence a nécessité récemment l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Ainsi différents types d'antigènes ont pu être identifiés :

- Antigènes de différenciation (CD)
- Néoantigène

- Antigènes non spécifiques de tumeur :

Ils sont exprimés à la surface ou plus souvent à l'intérieur des cellules normales ou tumorales et mis en évidence dans le sérum du malade porteur de tumeur ou par des anticorps monoclonaux de classe IgM de faible affinité.

- Ag de différenciation ou de distribution restreinte :

La plupart des cellules tumorales représentent la descendance clonale d'une cellule rare de l'organisme, la tumeur peut alors exprimer des antigènes que l'on trouve sur un petit nombre de cellules normales .

Exemple : Ag CALLA : CD10

- **Antigènes oncofoetaux :**

Certaines tumeurs synthétisent des protéines exprimées par le tissu fœtal mais pas par le tissu adulte .

Exemple : - AFP induite par l'hépto-carcinome

- ACE produit par les carcino coliques et d'autres tumeurs épithéliales

- **Antigènes modifiés :**

Par anomalie des glycoprotéines dans les cellules tumorales, on peut obtenir l'expression d'épitopes oligossacharidiques : antigène Thomsen Friedenreich qui est un dissaccharide masqué habituellement dans les cellules normales.

1.2 - Réponse immunitaire non spécifique :

L'immunité non spécifique dite encore naturelle est médiée par les lymphocytes NK (natural killer) ou les LAK(lymphokine activated killer). Leur effet contre les tumeurs humaines a été étudié par les tests d'inhibition des colonies.

A côté du NK, il y a les macrophages et les polynucléaires éosinophiles .

Les macrophages : in vitro, ils sont capables de détruire les cellules tumorales de façon non spécifique, s'ils sont au préalable activés par les lymphokines(MAF : macrophage activating factor , INFG : interféron gamma)

Les éosinophiles avec l'IL5 et d'autres médiateurs ont une puissante activation cytotoxique vis à vis des tissus normaux, parasités, même les cellules tumorales.

1.3 Mécanisme d'échappement des tumeurs à la réponse immunitaire :

Le système immunitaire est capable de reconnaître le « Soi » du « non Soi ». Puisque des tumeurs spontanées poussent et tuent leur hôte, beaucoup doivent donc échapper à la réponse immunitaire. Plusieurs mécanismes ont été proposés :

Si la tumeur est immunogène, plusieurs facteurs peuvent la protéger :

- la tumeur peut échapper aux mailles du filet c'est-à-dire une petite tumeur n'est pas reconnue par le système immunitaire et lorsqu'elle devient trop volumineuse elle contrôle déjà assez bien le système immunitaire ;
- l'échappement peut être facile si l'antigénicité est faible ;
- l'intervention de mécanismes de blocage ou de suppression du système immunitaire ;
- les tumeurs peuvent aussi échapper à la réponse immunitaire en permettant la perte des molécules pour la reconnaissance immunologique.

Par ailleurs, ces tumeurs peuvent être dépourvues de molécules permettant l'adhérence des lymphocytes comme le LAF1, LAF2 (lymphocyte factor adhesion).

- **Diminution de l'expression des molécules HLA de classe I :**

La perte d'expression sélective d'un allèle HLA de classe I va entraîner une résistance à la lyse par les LT CD8 cytotoxiques.

- **Mutation ponctuelle :**

Dans les cancers on a une instabilité génétique : perte de l'antigénicité par mutation .

- **Sécrétion de cytokines immunosuppressives par la tumeur elle même :**

La présence de TGF bêta (Transforming Grow Factor) dans le surnageant d'une culture de tumeur entraîne une suppression de l'immunité cellulaire .

- **Absence de molécules de co-stimulation :**

- Dans la réponse immune , le premier signal est la reconnaissance par le TCR de l'Ag présenté par une cellule présentatrice d'Ag.
- L'absence du signal de co-stimulation entraîne une anergie du LT

- **Surexpression des gènes de résistance à l'apoptose :**

- **Modulation antigénique par l'anticorps :**

La fixation d'Ac entraîne l'endocytose et la dégradation des Ag de surface .

- **Absence d'expression des molécules HLA de classe II :**

La positivité de HLA de classe II implique un défaut de stimulation des LT en l'absence de cellules présentatrices professionnelles infiltrant la tumeur.

NOTRE ETUDE

2 - Notion générales sur les marqueurs tumoraux(3,5,8,14,20,22,24,32,33) :

2.1 Définition :

Les marqueurs tumoraux sont des substances biologiques le plus souvent de nature glycoprotéique, synthétisés par les cellules tumorales et apparaissant dans la circulation sanguine ou dans les liquides biologiques. Ils peuvent être soit tissulaires soit circulants et sont dosés par des méthodes immunologiques. La découverte des Ac monoclonaux a permis d'augmenter la spécificité et la sensibilité du dosage de ces derniers .

B.2 Origine :

Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués lors de l'apparition d'un marqueur :

- La production des substances dites oncogènes ou protéines oncogènes sécrétées par les cellules cancéreuses.
- Dans d'autres conditions, la multiplication des cellules cancéreuses va entraîner la production hormonale susceptible d'être reconnue comme moyen de diagnostic ou de surveillance du traitement.

Exemple : forte élévation de la sous unité bêta de l'hormone chorionique gonadotrope dans le cancer de testicule .

- La nécrose cellulaire peut libérer dans la circulation des déterminants antigéniques.
- La sécrétion inappropriée d'une immunoglobuline anormale.

Exemple : cas du myélome multiple .

- Le passage d'enzymes dans le sang .
- Dans certains cas la transformation néoplasique est associée à la réactivation de gène codant pour des protéines normalement absentes ou présentes à des très faibles taux chez l'adulte .

Exemple : cas de l'ACE et de l'AFP.

2.3 Classification :

La classification des marqueurs tumoraux est difficile à établir compte tenu de leur diversité et de leur origine différente. Ainsi celle que nous présentons dans notre étude se limite aux marqueurs tumoraux les plus utilisés :

2.3.1. Les marqueurs plasmatiques ou sériques :

2.3.1.1. Marqueurs sécrétés par la tumeur :

- **Protéine d'origine embryonnaire :**
 - ACE : Ag carcino-embryonnaire
 - AFP : alpha-foetoprotéine
- **Protéine d'origine placentaire :**
 - HCG : hormone chorionique gonadotrope
- **Marqueurs provenant de cellules matures :**
 - d'origine hormonale
 - Thyrocalcitonine
 - d'origine enzymatique :
 - PAP : phosphatase acide prostatique
 - NSE : neurone specific enolase
 - d'origine tumorale :
 - CA 15-3
 - CA 19-9
 - CA 125
 - CA 50
 - CA 72-4
 - Cyfra 21
 - PSA total
 - SCC : squamous cell carcinoma Ag

2.3.1.2 Marqueurs témoins de l'envahissement tumorale :

- Thyroglobuline
- Beta2 microglobuline

2.3.1.3 Les marqueurs de prolifération :

- EGF : epidermic grow factor
- TK : thyrosine-kinase
- TPS : tissue polypeptide specific antigen

2.3.1.4 - Les marqueurs cellulaires de différenciation :

Les récepteurs stéroïdiens **Exemple :** - les récepteurs à œstradiol
- les récepteurs à progestérone

2.3.1.5 - Les marqueurs oncogéniques :

- Oncogène c-myc : T1b, T2a, T2b (col utérin)
- Oncogène c-erbB-2 (sein)

2.3.1.6 - Les marqueurs provenant du métabolisme :

- Catécholamine

2.3.2 - Les marqueurs non sécrétés , présents sur la tumeur :

Ce sont des marqueurs tissulaires non circulants, qui sont difficilement accessibles à l'analyse mais dont l'utilisation va s'accroître , associés aux marqueurs circulants.

2.3.3 - Les marqueurs urinaires :

- Catabolites des catécholamines
- Bêta HCG : bêta hormone chorionique gonadotrope

2.3.4 - Les anticorps (Ac):

La production d'Ac contre les antigènes tumoraux est généralement nulle ou très faible.

2.4 - Les organes pouvant être siège de processus néoplasique :

- Colon et rectum
- Estomac
- Foie
- Intestin grêle
- Moelle osseuse
- Œsophage
- Ovaire
- Pancréas
- Peau et muqueuses
- Glandes médullosurrénales
- Placenta
- Plèvre
- Poumon
- Prostate
- Sein
- Sphère ORL
- Système nerveux
- Testicule
- Thyroïde
- Utérus
- Vessie

En conclusion, nous dirons que presque tous les organes peuvent être le lieu de processus néoplasique.

2.5 - Dosage biologique :

2.5.1 - Prélèvement :

Il s'effectue sur un tube sec ou en présence d'un anticoagulant à jeûn. Des précautions doivent être prises pour ne pas altérer les molécules à doser ou ne pas contaminer le prélèvement.

Ce sont :

- le choix de l'anticoagulant : on peut utiliser l'EDTA.
- éviter la présence d'hémoglobine ou d'un excès de lipides qui empêchent la réaction Ag-Ac. La séparation du plasma ou du sérum doit être faite rapidement.

L'échantillon sera ensuite conservé à 4° et si nécessaire , rapidement congelé pour éviter l'altération de la molécule .

2.5.2 - Méthodes de dosage :

Ces méthodes mettent en jeu la réaction immunologique (le système Ag-Ac) et un traceur (radioélément, enzyme, luminophore). Le traceur radioactif ou non est un émetteur de signal qui ne doit pas modifier la réactivité immunologique de l'Ag ou de l'Ac.

Classification :

- Méthodes à marqueurs radioactifs :

- Méthode par radio-ligands (RLA : radio-ligand-assay) :

Cette méthode est consacrée aux dosages des récepteurs hormonaux (récepteurs d'œstrogènes , de progestérone, etc....). elle est basée sur l'affinité ou l'association d'une hormone radio-marquée pour son récepteur.

- Méthode radio-immunologique classique (RIA :radio-immuno-assay) :

Celle-ci est basée sur la compétition entre l'Ag à doser et un Ag radio-marqué vis à vis d'un Ac.

- Méthode immunoradio-métrique(IRMA : immuno-radio-metric-assay) :

Cette méthode est basée sur le « piégeage » ou « prise en sandwich » de l'Ag à doser entre deux Ac dont l'un est radio-marqué.

- **Méthodes à traceurs enzymatiques :**

- Enzy-mo-immunodosage ;
- EIA : enzyme-immuno-assay;
- ELISA: enzyme-linked-immuno-sorbant-assay.

- **Méthodes à marqueurs photoluminescents et chimiluminescents :**

- Lumino-immunodosages ;
- LIA : luminescence-immuno-assay ;
- FIA : fluorescence-immuno-assay.

Selon le marqueur (isotopique, enzymatique, luminescent, fluorescent) on parle de dosage RIA, EIA, LIA, FIA.

2.5.2.1 - Dosage RIA :

Actuellement, le marqueur radioactif le plus utilisé est l'Iode 125. La radio-immunologie comprend deux grande variantes :

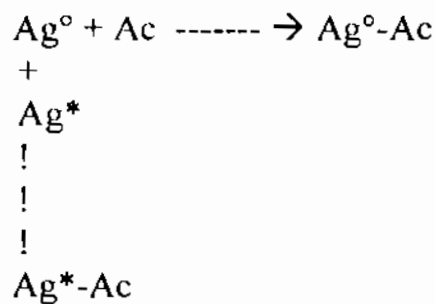
- Les méthodes par compétition (RIA) : radio-immunoanalyse
- Les méthodes immunométriques (IRMA) immuno-radio-metric-assay.

- **Méthodes par compétition type RIA :**

Méthode par défaut d'Ac, on met en présence :

- un Ag (Ag°) ou la molécule à doser
- le même Ag préalablement marqué (Ag*) par un radio élément
- un Ac (Ac) dirigé contre cet Ag

Dans la méthode par compétition, la concentration en anticorps est inférieure à celle en Ag marqué, d'où la réaction :



On maintient fixe la concentration en Ac et molécules marquées , toute augmentation de la concentration en Ag (molécules à doser) entraîne l'augmentation de la concentration Ag-Ac au détriment du complexe Ag*-Ac . Grâce au signal délivré par le marqueur on a les moyens de déterminer la concentration de la substance par un appareil capable de mesurer la radioactivité. Plus il y aura des molécules à doser moins la radioactivité sera élevée .

- Méthodes immunométriques à deux sites ou méthodes « sandwich » ou méthodes par excès d'Ac :

Ces méthodes connaissent un développement depuis l'utilisation des Ac monoclonaux. On met en présence :

- un Ag froid (Ag° = molécule à doser)
- un excès d'Ac ou premier Ac ou Ac liant (fixé sur un support) : sa quantité doit être calculée de telle façon que le nombre de sites de liaison disponibles soit supérieur au nombre de molécules d' Ag° (molécules à doser) qui vont se fixer sur les sites d'Ac ;
- un deuxième Ac marqué (Ac^*) qui va s'accrocher à l' Ag° le prenant ainsi en « sandwich ».

Les avantages de cette technique sont de deux ordres :

- Ceux dus à l'utilisation d'Ac monoclonaux :

En effet , l'utilisation de deux Ac monoclonaux dirigés contre deux épitopes antigéniques différents améliore d'une façon très importante la reconnaissance spécifique de nombreuses molécules complexes en cancérologie et en hormonologie .

- Ceux dus à l'amélioration de la détection qui permet d'augmenter la sensibilité du dosage. Un bon marqueur pour être dosé , doit présenter un certain nombre de qualité .

Ainsi :

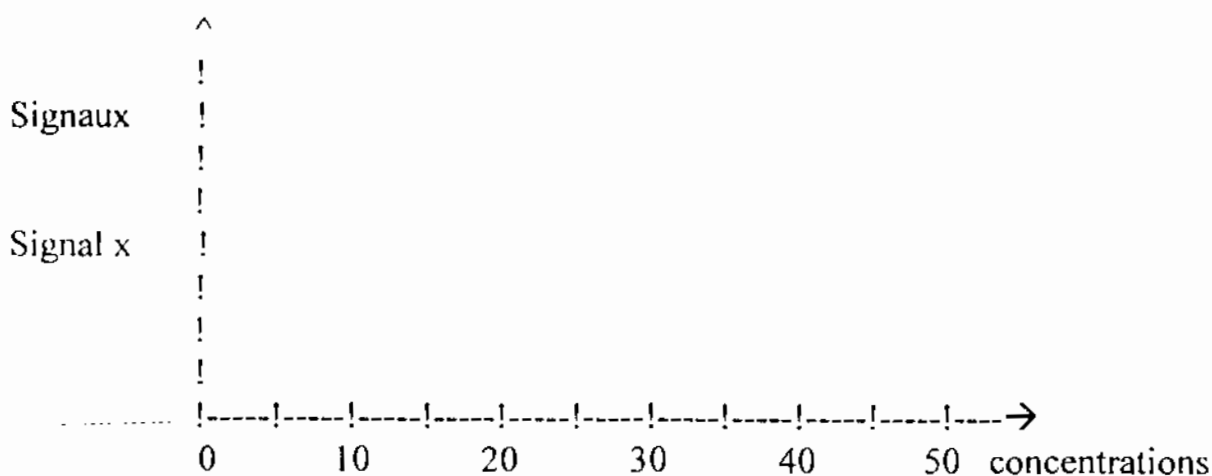
- Il doit être spécifique (c'est-à-dire le signal mesuré correspond au seul paramètre recherché à exclusion de tout autre constituant du mélange biologique utilisé.) ;
- Il doit être sensible (c'est-à-dire le rapport de la valeur mesurée sur la valeur vraie doit être proche de 100 %)
- Il doit être accessible pour être dosé ;
- Il doit pouvoir être évalué par une méthode fiable ;
- Il doit refléter fidèlement l'importance de la masse tumorale.

- **Lecture d'un résultat :**

Pour les deux méthodes on doit établir une gamme d'étalonnage en introduisant l'Ag à doser à une concentration connue permettant de quantifier de manière absolue les résultats obtenus dans l'échantillon à doser.

Exemple : dosage du PSA

On dispose d'une gamme de substances étalon à différentes concentrations (5,10,20,30,50 ng/ml). Au cours du dosage , on compare le signal obtenu à partir du sérum aux signaux obtenus à partir de concentrations connues de PSA représentées par des points de la substance étalon.



La qualité de la réponse d'un marqueur tumoral se définit selon des critères importants :

- valeurs prédictives positives
- valeurs prédictives négatives
- la spécificité
- la sensibilité

A l'issu d'un compromis entre sensibilité et spécificité est déterminé le seuil de discrimination ou valeur seuil. C'est une valeur donnant à la fois le minimum de faux positifs et le minimum de faux négatifs.

NOTRE ETUDE

II - INTERET DES MARQUEURS TUMORAUX SERIQUES :

II-1 - Marqueurs sériques dans les cancers colorectaux(1,10,12,14,15,30,33)

Les cancers du colon et du rectum sont des épithélioma glandulaires ou adénocarcinomes dont le degré de différenciation histologique peut être variable :

- Adénocarcinome moyennement différencié dans 18 à 20 % des cas ;
- Adénocarcinome peu différencié ou indifférencié dans 5 à 7 % des cas.

L'adénocarcinome différencié ou moyennement différencié est appelé lieberkhunien . On peut observer dans 10 % des cas environs un adénocarcinome particulier qui est l'adénocarcinome de type colloïde s'accompagnant souvent d'une invasion lymphatique et veineuse précoce et étant de plus mauvais pronostic.

L'Ag carcino embryonnaire (ACE) est le plus utilisé dans les cancers colorectaux.

II.1.1 Dépistage , Diagnostic précoce :

II.1.1.1 Sensibilité : Seuil 10 ng/ml

Dans les cancers colorectaux :

52 % des non métastatiques s'accompagnent d'une élévation de l'ACE au delà du seuil de 5ng/ml au moment de leur diagnostic,
Plus de 80 % des cancers colorectaux métastatiques s'accompagnent deemblée d'une élévation de l'ACE au delà de 15ng/ml.

II.1.1.2 Spécificité :

L'ACE peut s'élever au delà du seuil dans certaines circonstances :

- Des élévations modérées, entre 5-20 ng/ml peuvent s'observer chez le fumeur. Cette élévation en rapport avec le tabagisme était d'interprétation difficile avant l'introduction des dosages immunoradiométriques.
- La probabilité actuelle d'observer des faux positifs dans cette population de fumeurs est de 4,5 % . Cependant, une valeur au delà de 20 ng/ml chez un fumeur doit conduire à des explorations para-cliniques à la recherche

d'une néoplasie sans interpréter de façon erronée l'élévation de l'ACE comme pouvant être secondaire au tabagisme.

- L'ACE peut s'élever dans certaines pathologies bénignes mais les taux sont généralement inférieures à 25 ou 30 ng/ml . Ces affections sont généralement :
 - une pancréatite
 - une cirrhose hépatique
 - une hépatite
 - une pneumonie
 - une insuffisance rénale
- On peut également observer des élévations de l'ACE dans certains cancers comme dans : 20 % des cancers broncho-pulmonaires, 10 % des cancers mammaires, 25 % des cancers ovariens.

Le manque de sensibilité et de spécificité de l'ACE explique que son dosage systématique ne peut pas permettre un dépistage efficace du cancer colique ou rectal. Cependant, il est un excellent marqueur pour le suivi thérapeutique et le pronostic de cancers coliques, mammaires et pulmonaires.

Les valeurs normales sont inférieures à 5,5µg/l mais des valeurs de l'ordre de 5,5 à 30µg/l peuvent être retrouvées chez les fumeurs, les insuffisants rénaux, certaines personnes atteintes de lésions inflammatoires de l'intestin, de polypes coliques, de pancréatites et dans le cas d'alcoolisme chronique.

II.1.2 L'ACE et le bilan d'extension :

Un taux élevé , au delà du seuil doit toujours être confirmé, soit sur le même sérum soit sur un deuxième prélèvement. Ces premiers dosages sont importants car ils serviront de valeur de référence pour suivre l'évolution de la maladie.

Il existe une corrélation entre le taux d'ACE et la masse cellulaire tumorale.

L'élévation de ce taux est fonction du degré de l'extension locale lymphatique et de la présence ou de l'absence d'une évolution métastatique à distance.

Les taux d'ACE sont souvent corrélés avec le degré de différenciation histologique et toutes les séries de la littérature ont montré que les taux les plus élevés sont observés dans les cancers les plus différenciés.

II.1.3 ACE et réponse au traitement :

Bien qu'une réduction du taux d'ACE puisse être en rapport avec une réduction de la synthèse de l'ACE, une baisse du relargage dans le sang de l'ACE ou une

augmentation de son catabolisme , la cause la plus significative de la réduction de l'ACE, est bien une diminution du volume tumoral .

Après traitement chirurgical d'un cancer colique ou rectal, la chute du taux d'ACE se fait en 8 à 30 jours, mais une persistance d'une élévation anormale de l'ACE 6 semaines après traitement chirurgical d'un cancer colique ou rectal signifie que le traitement a été incomplet ou qu'il peut persister des reliquats en particulier ganglionnaire ou des métastases hépatiques infra-cliniques non détectables.

Après traitement radiothérapique ou chimiothérapique, la baisse du taux d'ACE est un facteur d'appréciation de l'efficacité thérapeutique et la rapidité de la régression du taux d'ACE puisque le temps de normalisation sont des critères pronostiques fiables. L'absence de régression correspond à une évolution défavorable et peut conduire à une modification de l'indication thérapeutique. La normalisation peut aboutir à l'arrêt de la chimiothérapie.

II.1.4 ACE et surveillance :

Au cours de l'évolution post-thérapeutique, en l'absence de toutes symptomatologies de suspicion de récurrence ou de métastase , le rythme des dosages doit obéir à un protocole strict : un dosage tous les 3 mois pendant un an et tous les 6 mois pendant au moins 3 ans.

Par contre, en présence d'une évolution clinique ou para-clinique quelconque, le rythme des dosages est fonction de la nature de l'évolution néoplasique récidivante ou métastatique et de sa réponse au traitement.

- La constatation à plusieurs dosages successifs d'un taux d'ACE restant élevé sans amorce de régression des taux après traitement est un signe indéniable de poursuite évolutive néoplasique. De plus une augmentation du taux d'ACE après traitement de l'évolution première est à fortiori en rapport avec une évolution de la maladie néoplasique et signifie l'inefficacité du premier traitement.
- La normalisation persistante du taux d'ACE est un signe de stabilisation de la maladie .
- La constatation d'une élévation de l'ACE au delà de 20 ng/ml et à fortiori des taux supérieurs à 50 ou 100 ng/ml sont des témoins souvent précoces et très fiables d'une évolution métastatique ou récidivante (spécificité élevée de 90-95 %) .

II.1.5 Autres marqueurs :

II.1.5.1 Antigène CA 19-9:

La carbohydrate Ag 19-9 est appelée aussi GICA (gastro intestinal carbohydrat antigen).

Découvert en 1979 par Roprowski, il est dosé par immunoradiométrie et son seuil dans les cancers colorectaux est de 35 U/ml.

L'Ag CA 19-9 est élevé au moment du diagnostic dans 48 % des cancers colorectaux comme l'ACE, sa valeur initiale pré-thérapeutique est une référence pour suivre le patient. Il n'existe pas de corrélation démontrée pour ce dernier entre le taux du marqueur et la masse tumorale. Cependant, une valeur élevée est de façon significative corrélée avec un mauvais pronostic, ainsi un rehaussement de son taux au delà de 150 U/ml semble être un élément d'indication en faveur de l'existence de métastases hépatiques.

La corrélation avec l'efficacité thérapeutique est également retrouvée.

L'augmentation du CA 19-9 au cours de la surveillance après normalisation des taux permet de suspecter l'apparition d'une récurrence ou d'une métastase d'un cancer colorectal argument renforcé si une élévation concomitante de l'ACE est observée.

II.1.5.2 - Tumor associated trypan inhibitor TATI :

Le dosage sérique du TATI au cours des affections bénignes et malignes du colon puis du rectum a montré des taux avec une sensibilité de 70-75 % et une spécificité de 30-35 % pour les cancers colorectaux.

La sensibilité du TATI analysé conjointement avec celle d'un autre marqueur (CA 50, CA 242) ne sont pas supérieures à celle de l'ACE seul. La faible spécificité du TATI limite son dosage dans les cancers colorectaux.

II.1.5.3 - Antigène CA 72-4 :

Il a une meilleure sensibilité et spécificité que l'Ag CA 19-9 dans les cancers colorectaux. Son dosage peut améliorer la sensibilité de l'ACE qui passe de 45-60 % lorsqu'on combine les deux dosages.

Le seuil de discrimination du CA 72-4 : 2,5 U/ml.

II.1.5.4 - Le TPA (tissu polypeptide antigen) :

Il a été reconnu dans certaines études pour sa sensibilité élevée (80 %) dans la détection précoce des récurrences ou des métastases après traitement initial d'un cancer colorectal.

L'intérêt de sa détermination se résume en trois objectifs :

- La confirmation du diagnostic. Les taux élevés sont associés à des tumeurs du sein, du tractus digestif, du pancréas, des poumons, de la prostate, des ovaires et de la vessie.
- Le rôle pronostique. Un taux supérieur à 100 U/l dans un cancer de la prostate est de mauvais pronostic.
- Un suivi du traitement.

II.1.5.5 - L'antigène CA-242 :

Conjointement dosé avec l'ACE l'Ag CA-242 permet d'obtenir des taux élevés de sensibilité (80-90 %), de spécificité (75 %) et une valeur prédictive négative supérieure à 95 % .

II.1.5.6 - Prolactine plasmatique :

Son taux plasmatique apparaît corrélé de façon significative avec la masse tumorale et surtout avec le risque de récurrence ou de métastase après traitement initial.

II.2 - L'antigène CA 19-9 dans les cancers de l'estomac et du pancréas : (3,14,15,33,38)

Les cancers de l'estomac correspondent soit à des adénocarcinomes bien différenciés conservant des structures pseudo-glandulaires à évolution relativement lente, soit à des adénocarcinomes diffus ou indifférenciés d'évolution plus rapide. Ces tumeurs peuvent être classées en 4 groupes en fonction de l'atteinte lymphatique.

Les cancers du pancréas exocrine sont également de type glandulaire et peuvent être classés en 4 stades selon l'extension tumorale ou ganglionnaire :

- Stade 1 : tumeur localisée au pancréas.
- Stade 2 : tumeur dont l'extension par contiguïté est incompatible avec une résection chirurgicale.
- Stade 3 : tumeur avec envahissement ganglionnaire régional.
- Stade 4 : métastases hépatiques ou métastases à distance.

II.2.1 - Dépistage, Diagnostic précoce :

II.2.1.1 - Spécificité :

Le CA 19-9 peut être élevé mais à des taux faibles ou modérés dans des situations pathologiques non tumorales (8-10 % de l'ensemble des élévations

pathologiques du CA 19-9).

Certaines affections telles que le cholécystite lithiasique, la cirrhose hépatique, la pancréatite, la diverticulose digestive, la gastro-entérite, la hernie inguinale, l'abcès et la fistule anale, l'ulcère gastro-duodénal peuvent s'accompagner d'une élévation du CA 19-9 mais en général au dessous du seuil de 120 U/ml.

Certaines formes avancées ou chroniques de pancréatites ou de cholécystite lithiasiques peuvent exceptionnellement s'accompagner de taux supérieurs à 120 U/ml. Des élévations de ce marqueur sont observées dans d'autres tumeurs telles que : les tumeurs colorectaux, des voies biliaires, et rarement dans celui de l'œsophage. Il peut être élevé dans 9-10 % des cas non digestifs tels que les cancers des seins, ovaires, tissus mous, reins, thyroïdes, bronches.

L'étude de la sensibilité et de la spécificité a permis de fixer le seuil de discrimination pour le CA 19-9 à :

- 35 U/ml pour les cancers colorectaux
- 65 U/ml pour les cancers du pancréas

Devant une augmentation du CA 19-9 confirmée par deux dosages successifs, pour des taux compris entre 60 et 120 U/ml il faut rechercher une pathologie digestive bénigne qui, après diagnostic et traitement doit avoir le taux du marqueur régressé. Dans le cas contraire, une pathologie maligne doit être recherchée, en partie une tumeur digestive, gastrique ou pancréatique car les élévations importantes du CA 19-9 sont observées essentiellement dans les cancers de l'estomac et du pancréas.

Néanmoins des faux résultats peuvent être observés dans les pancréatites aiguës ou chroniques, le diabète, les hépatites aiguës ou chroniques, les cirrhoses, les obstructions biliaires.

Cependant, la faiblesse de la sensibilité et de la spécificité de ce dernier pour les cancers gastro-pancréatiques est telle que l'on ne peut envisager d'action de dépistage et même de diagnostic précoce par le dosage du CA 19-9.

II.2.2 - CA 19-9 et bilan d'extension :

Bien qu'il n'est pas été mis en évidence de corrélation significative entre le taux de ce marqueur et les modalités d'extension ganglionnaire ou métastatique, les valeurs initiales du CA 19-9 sont corrélées dans la majorité des cas avec la masse tumorale et par conséquent avec le pronostic.

II.2.3 - CA 19-9 et réponse au traitement :

Après une exérèse chirurgicale de la tumeur primaire gastrique ou pancréatique, de ses ganglions et des éventuelles évolutions métastatiques péritonéales et hépatiques, les taux du CA 19-9 s'abaissent en quelques jours pour se normaliser en quelques semaines. Les traitements radiothérapiques et/ou chimiothérapiques utilisés à titre adjuvant curatif ou palliatif pour une évolution persistante ou récidivante ont un impact sur le taux du marqueur dont l'évolution est très différente selon les circonstances.

Dans le cadre de la thérapeutique adjuvante, les taux du CA 19-9 sont déjà le plus souvent normalisés par le traitement chirurgical ; l'apparition au cours du traitement radiothérapique ou chimiothérapique d'une évolution du marqueur est un indicateur de reprise évolutive malgré le traitement adjuvant dont l'inefficacité est alors démontrée.

En cas de traitement palliatif pour des cancers non résécables ou récidivants, l'évolution du taux de CA 19-9 est un témoin très fiable de l'efficacité ou non des diverses thérapeutiques .

II.2.4 - CA 19-9 et surveillance :

Au cours de l'évolution post-thérapeutique, en l'absence de toute symptomatologie de suspicion de récurrence ou de métastase,

le rythme des dosages doit obéir à un protocole strict :

- Un dosage tous les 3 mois pendant un an ;
- Un dosage tous les 6 mois pendant 3 ans.

Par contre en présence d'une évolution clinique ou para-clinique quelconque, le rythme des dosages est à la demande en fonction de la nature de l'évolution néoplasique récidivante ou métastatique et de sa réponse au traitement.

Dans les cancers gastriques ou pancréatiques, non résécables, les taux de CA 19-9 sont inchangés après une simple laparotomie exploratrice.

Cependant, même après une exérèse chirurgicale complète, les taux de CA 19-9 peuvent rester élevés mais avec de faibles taux (< 70 U/ml) en rapport souvent avec une irritation péritonéale. Lorsque les taux se normalisent après traitement d'un cancer gastrique ou pancréatique, l'absence d'évolution néoplasique est quasi obligatoire. Le pourcentage d'évolutions récidivantes ou métastatiques avec un taux de CA 19-9 élevé est le même que pour les évolutions premières.

II.2.5 - Cancers gastro-pancréatiques et autres marqueurs :

II.2.5.1 - L'antigène carcino-embryonnaire ACE :

Il est peut être élevé dans les cancers gastriques ou pancréatiques mais dans des proportions moindres (10-60 %) que le CA 19-9. La sensibilité pour ces tumeurs avec l'élévation simultanée du CA 19-9 et de l'ACE est 70 % supérieur à la sensibilité d'un des deux marqueurs pris seul. Il est rare que l'ACE soit élevé de façon isolée sans l'élévation du CA 19-9.

II.2.5.2 - L'antigène 72-4 (CA 72-4) :

Plusieurs séries de la littérature^{3,15,20}) mettent en évidence une corrélation significative entre le taux d'Ag CA 72-4 et le stade tumoral du cancer gastrique. Il apparaît de plus, dans certaines études, que ce marqueur est plus performant que le CA 19-9 et l'ACE dans la détection des récives ou des métastases gastriques.

II.2.5.3 - Le tissu polypeptide antigène (TPA) :

Il a été souligné la corrélation significative entre les taux de TPA et la taille tumorale.

II.2.5.4 - Les antigènes CA 242 et 195 :

Il sont reconnus par leur sensibilité (85-90 %) et leur spécificité (65 %) pour le cancer du pancréas.

II.2.5.5 - tumor associated trypsin inhibitor (TATI) :

Des études (6,7,13) ont montré une corrélation entre les taux de ce marqueur avec l'évolution tumorale dans les cancers gastro-pancréatiques.

II.3 - Les marqueurs sériques dans le cancer du sein (7,10,14,20)

Le cancer du sein correspond à un épithélioma ganglionnaire ou adénocarcinome dont le point de départ est le revêtement épithélial de l'arbre galactophorique. Les cancers différenciés représentent les 2/3 des cas. Il s'agit des cancers in situ intraépithéliaux de pronostic favorable. Les formes les plus fréquentes sont les cancers infiltrants canaux, lobulaires infiltrants, médullaires et colloïdes. La maladie de Paget du mamelon est plus rare.

La classification histo-pathologique de Scarff Bwom et de Richardson distingue trois groupes de patients en fonction du degré de différenciation histologique, de l'activité mitotique et du pléiomorphisme nucléaire.

II.3.1 - Dépistage, Diagnostic précoce : Seuil 35 U/ml

Le marqueur sérique le plus spécifique du cancer du sein est l'Ag CA 15-3. 98-99 % des sujets sains ont un taux inférieur à 35 U/ml. Une élévation de ce marqueur correspond le plus souvent à un état pathologique. On peut avoir une élévation de ce dernier dans certaines pathologies autres que le cancer du sein telles que :

- la cirrhose hépatique d'origine alcoolique,
- les hépatites virales sévères,
- 25 % des cancers de l'ovaire, de l'utérus, du pancréas et du poumon
- 30 % des cancers de la prostate et du colon

Les taux restent le plus souvent inférieurs à 50 U/ml sauf dans certains cancers pancréatiques avancés.

L'antigène CA 15-3 est élevé dans 10-30 % des cancers du sein non métastatiques. Sa sensibilité est fonction de la taille de la tumeur mammaire. Il est donc clair que la faible sensibilité et la faible spécificité du CA 15-3 pour le cancer du sein ne permettent pas son utilisation dans le pronostic et le diagnostic précoce du cancer du sein qui sont réalisés avec beaucoup plus d'efficacité par l'examen clinique et surtout la mammographie.

II.3.2 - CA 15-3 et bilan d'extension :

L'antigène CA 15-3 a des taux directement corrélés avec la taille de la tumeur primaire et le degré de l'extension métastatique à distance. Ainsi les taux pré-thérapeutiques très élevés doivent faire suspecter une évolution métastatique. Cependant, il n'a jamais été observé de corrélation entre le taux de ce marqueur et l'importance de l'extension ganglionnaire sauf entre les taux initiaux pré-thérapeutiques de CA 15-3 élevés et la précocité de la récurrence ou de la métastase.

II.3.3 - CA 15-3 et réponse au traitement :

La réduction du taux élevé après exérèse chirurgicale de la tumeur mammaire et de ses ganglions se fait en trente jours environs jusqu'à la normalisation. Une persistance d'une élévation du taux du marqueur au delà d'un certain délais correspond à un traitement local incomplet ou à l'existence d'une localisation métastatique microscopique non décelable.

En effet, la diminution du taux après traitement radiothérapique et chimiothérapique est plus lente et plus progressive qu'après un traitement

chirurgical. Le parallélisme entre la régression ou la progression de la masse tumorale et la diminution ou l'élévation du taux de CA 15-3 est observé dans 90 % des cas.

La réduction de l'antigène est considérée comme un élément de bonne réponse à la thérapeutique et comme un bon indicateur pronostic.

II.3.4 - CA 15-3 et surveillance du cancer du sein :

Au cours de l'évolution post-thérapeutique, en l'absence de toute symptomatologie de suspicion de récurrence ou de métastase, le rythme des dosages doit obéir à un protocole strict :

- Un dosage tous les trois mois pendant un an puis
- Un dosage tous les six mois pendant au moins trois ans.

Par contre en présence d'une évolution clinique ou para-clinique quelconque, le rythme des dosages est à la demande en fonction de la nature de l'évolution néoplasique récurrente ou métastatique et de sa réponse au traitement.

La constatation à plusieurs dosages successifs d'un taux de CA 15-3 restant élevé sans régression des valeurs après traitement est un signe indiscutable de poursuite d'une évolution néoplasique et par conséquent signifie l'inefficacité totale du traitement. La normalisation du taux du marqueur est un signe de stabilisation de la maladie.

Une élévation pathologique de CA 15-3 au cours de la surveillance post-thérapeutique des cancers du sein correspond de façon quasi-certaine à une récurrence ou une métastase. 75 % des cas qui récurrent ou qui métastasent ont des taux élevés, On observe :

- 85 % dans les cancers de sein polymétastatiques ou les métastases osseuses et hépatiques ;
- 55 % dans les métastases pulmonaires ;
- 50 % dans les métastases cutanées.

II.3.5 - Autres marqueurs des cancers du sein :

II.3.5.1 - ACE :

Il est élevé dans 12 % des cancers du sein non métastatiques et dans 35-40 % des cancers du sein en phase métastatique surtout pour les métastases hépatiques. Mais les performances de ce dernier sont inférieures à celui du CA 15-3 .

II.3.5.2 - Transforming Growth Factor B1 (TGFB1) :

Des taux élevés de ce marqueur peuvent être observés dans 80 % des cas de cancers du sein avec une normalisation constante après un traitement loco-régional complet.

II.3.5.3 - CA 549 :

Une corrélation a été établie entre le taux de cet antigène et le degré d'extension du cancer du sein.

II.3.5.4 - Fibronectine :

C'est un marqueur dont l'élévation du taux est observée dans le cancer du sein surtout avec métastases.

II.3.5.5 - CA 50 , TPA , Acide Sialique lié aux Lipides (LASA) :

Des concentrations élevées de ces marqueurs ont été décrites dans le cancer du sein bien que leur spécificité soit inférieure à celle de l'antigène CA 15-3.

II.4 - Les marqueurs sériques dans le cancer de la prostate (13,14,25,37) :

Le cancer de la prostate est de type ganglionnaire plus ou moins différencié. En fonction de l'aspect histologique, on distingue selon la classification de l'OMS de Mostofi trois grades :

- grade I (G1) : tumeur bien différenciée avec des glandes limitées par des cellules épithéliales à faible anaplasie nucléaire ;
- grade II (G2) : tumeur moyennement différenciée avec anaplasie modérée ;
- grade III (G3) : tumeur peu différenciée avec des glandes non reconnaissables et une anaplasie marquée.

II.4.1 - Dépistage, diagnostic précoce :

Les antigènes prostatiques spécifiques sont :

- l'antigène spécifique de la prostate total : PSA total ;
- l'antigène spécifique de la prostate libre : PSA libre ;
- la phosphatase acide prostatique : PAP

II.4.1.1 - Spécificité :

Dans une population de référence dite normale, on a des taux inférieurs à 2,5 ng/ml pour les hommes âgés de moins de 50 ans, et inférieurs à 5 ng/ml pour les populations âgées de plus de 50 ans.

Pour le cancer de la prostate, le seuil de discrimination est de 4 ng/ml. Mais le PSA peut être augmenté dans les affections prostatiques bénignes à des taux toujours inférieurs à 30 ng/ml : adénomes prostatiques, prostatites inflammatoires ou infectieuses. 30 % des patients porteurs de ces affections bénignes prostatiques ont des taux compris entre 4 et 10 ng/ml.

Dans les états pré-cancéreux (PIN = prostatic intraepithelial Neoplasia), une élévation constatée à plusieurs reprises du taux de PSA est un bon indicateur de présence d'un cancer infiltrant qu'il faut mettre en évidence par des biopsies multiples.

II.4.1.2 - Sensibilité :

Les taux de PSA sont élevés dans 80% des cancers de la prostate à des valeurs supérieures à 4 ng/ml. Le diagnostic précoce du cancer de la prostate est facilité par le dosage de ce marqueur en présence d'une symptomatologie urinaire où une élévation même modérée de son taux peut orienter vers une recherche plus poussée d'une néoplasie prostatique que dans les cas où le syndrome s'accompagne de taux de PSA normaux.

L'élévation du taux de PSA ne s'apprécie valablement qu'après au moins deux dosages successifs, effectués toujours avant toute manipulation prostatique (en particulier toucher rectal), pour éviter le relargage de PSA de la prostate dans le courant circulant qui est à l'origine des dosages faussement positifs du marqueur. Malgré sa spécificité, la sensibilité du PSA pour le cancer de la prostate débutant est tel que l'on ne peut envisager une action de dépistage de masse par le simple dosage de PSA.

II.4-2 - PSA et réponse au traitement :

Après prostatectomie pour cancer de la prostate, les taux de PSA diminuent rapidement dans la quasi totalité des cas. La demi-vie du PSA est de 3 jours.

II.4.3. - PSA et surveillance du cancer de la prostate :

La persistance d'un taux de PSA élevé, avec ou sans diminution par rapport à la valeur du taux initial au delà de quelques semaines, de quelques mois après une prostatectomie ou une irradiation à dose complète de la loge prostatique, peut correspondre à une poursuite d'évolution néoplasique intra-pelvienne au niveau

ganglionnaire ou bien à une évolution métastatique à distance essentiellement osseuse jusqu'à là non détectée.

Plus le stade évolutif est avancé, plus le taux de PSA est élevé, plus précoce est l'expression clinique de la poursuite évolutive.

La normalisation d'un taux élevé après traitement d'un cancer de la prostate à expression uniquement loco-régional se fait plus ou moins rapidement en fonction du taux initial pré-thérapeutique.

L'augmentation du taux de PSA au cours de la surveillance d'un cancer de la prostate signifie l'existence d'un phénomène pathologique évoluant soit au niveau loco-régional soit au niveau systémique métastatique à distance.

La valeur absolue du taux de PSA au cours de la surveillance a la même signification qu'avant tout traitement. La surveillance du taux de PSA au cours et au décours du traitement de la récurrence de la métastase est comme pour le traitement de l'évolution première, un bon indicateur de l'efficacité thérapeutique.

II.4.4. - Autres marqueurs du cancer de la prostate :

II.4.4.1 - Alpha 1 anti-chymotrypsine :

Le dosage du complexe PSA alpha 1 anti-chymotrypsine permet d'augmenter la spécificité du PSA pour la distinction entre une pathologie bénigne (adénome, autres...) et le cancer.

II.4.4.2 - Androgènes, phosphatase acide prostatique (PAP) :

Le dosage des androgènes (Testostérone, Delta 4, Androstène-dione, 5 DHA) est souvent couplé au dosage du PSA, mais l'apport le plus utile au PSA est indiscutablement le dosage de la PAP.

La PAP est beaucoup moins sensible que le PSA (2 à 3 fois moins souvent élevées que le PSA dans les formes non métastatiques) surtout au stade précoce, mais plus spécifique. Elle est surtout plus élevée dans les formes métastatiques et le taux initial pré-thérapeutique est corrélé avec la masse cellulaire tumorale, le stade d'extension et par là même avec le pronostic.

II.4.4.3 - TPA, LASA :

Leur détermination est utile dans le suivi du traitement mais surtout dans la détection d'une éventuelle rechute.

II.5. - Les marqueurs sériques et cancer de l'ovaire (3,7,14,16,20,33) :

Les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes des cancers ovariens. La classification histologique des tumeurs de l'ovaire proposé par l'O.M.S. et la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO) permet de distinguer :

- le cystadénocarcinome séreux dans 49% des cas ;
- le cystadénocarcinome mucineux dans 11% des cas ;
- le cancer endométriode dans 20% des cas ;
- les cancers indifférenciés dans 15% des cas ;
- le cancer à cellules claires dans 4% des cas.

L'extension loco-régionale pelvienne abdominale et à distance permet de classer les cancers de l'ovaire en 4 stades selon les critères de la FIGO.

L'antigène CA 125 est le marqueur plasmatique le plus intéressant pour les tumeurs épithéliales de l'ovaire.

II.5.1. - Dépistage, Diagnostic Précoce:

L'antigène CA 125 est supérieur à 35 U/ml dans 80-85 % des cancers de l'ovaire.

A l'état physiologique le taux de ce marqueur chez la femme est autour de 10 U/ml. Ces taux ont tendance à baisser avec l'âge.

Au cours du cycle menstruel, le taux de CA 125 s'élève parallèlement au taux d'œstradiol. Il s'élève de même au cours de la grossesse dans les 25-30 % des cas mais reste toujours inférieur à 60 U/ml. L'antigène CA 125 peut être augmenté dans de multiples situations pathologiques non tumorale en particulier : les affections inflammatoires des séreuses (ascite, épanchement pleural), au cours des cirrhoses hépatiques, de certaines hépatopathies chroniques, de l'endométriose. Mais les taux excèdent rarement 50 U/ml.

Plusieurs tumeurs malignes peuvent s'accompagner d'une élévation du CA 125 : les cancers du pancréas, du poumon, de l'estomac, du colon, du sein (35 % des cas métastasés), exceptionnellement dans le cancer du col ou du corps utérin.

Les taux restent pour ces tumeurs peu élever, le plus souvent inférieurs à 50U/ml.

Ce marqueur est plus spécifique du cancer épithélial de l'ovaire, son élévation correspond à une tumeur de l'ovaire dans 55-60 % des cas.

La sensibilité et la spécificité du CA 125 pour le cancer de l'ovaire sont telles que l'on ne peut envisager de dépistage de masse du cancer de l'ovaire par le dosage de cet antigène.

II.5.2 - CA 125 et réponse au traitement:

La demi vie du CA 125 est de 4 à 8 jours d'ou une normalisation du taux en 10-90 jours, selon l'importance de la masse tumorale initiale après un traitement chirurgical qui a permis une exérèse complète de la totalité de l'évolution tumorale. La régression du taux de ce marqueur après traitement radiothérapique ou chimiothérapique est plus lente et la normalisation doit se faire en 20-100 jours en fonction du niveau du taux initial de l'Ag, de son métabolisme et de l'efficacité thérapeutique.

II.5.3 - CA 125 et surveillance :

La persistance d'un taux élevé de CA 125 après une réduction chirurgicale de la masse tumorale intra-pelvienne et abdominale est le témoin d'une exérèse incomplète (dans 95 % des cas) soit macroscopique soit microscopique, surtout si les taux de l'Ag sont supérieurs à 50 U/ml.

De même, après un traitement adjuvant post chirurgical radio-thérapeutique et/ou chimio-thérapeutique, la persistance d'un taux de CA 125 supérieur à 50 U/ml signifie une efficacité thérapeutique limitée ou une inefficacité thérapeutique.

La normalisation d'un taux de CA 125 initialement élevé après traitement d'un cancer de l'ovaire signifie une efficacité thérapeutique. L'augmentation après normalisation du taux peut correspondre dans 95 % des cas à une reprise de l'évolution néoplasique.

II.5.4 - Autres marqueurs du cancer de l'ovaire:

II.5.4.1 - L'ACE :

Il semble avoir un intérêt dans l'appréciation de l'efficacité thérapeutique et dans la surveillance post-thérapeutique des cancers épithéliaux de l'ovaire.

II.5.4.2 - Le CYFRA 21-1 :

Certains auteurs ont insisté récemment sur la validité de cet antigène dans le cancer de l'ovaire avec une valeur prédictive positive de 94 %.

II.5.4.3 - Le CA 30-22, TPS ou le cancer associated serum antigen (CASA) :

Ils ont un intérêt lorsqu'ils sont élevés soit en pré-thérapeutique et dans la surveillance post-thérapeutique, soit pour la détection précoce des récidives et/ou des métastases en association avec le CA 125.

II.5.4.4 - Le TATI :

Celui-ci est reconnu pour être utile uniquement dans les carcinomes du type mucineux.

II.6 - Les tumeurs de la l'appareil de reproduction (3,8,14,20)

II.6.1 - Tumeurs des testicules:

Le dosage des marqueurs est surtout intéressant dans les tumeurs germinales du testicule qui représentent 95% des tumeurs testiculaires. Dans les autres tumeurs plus rares (5% : tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique primitif, tumeurs lymphoïdes...), leurs marqueurs actuellement dosables dans le sérum sont d'un intérêt négligeable.

Les chances de rémission et la guérison de ces malades ont progressé de 30-70%: le succès du traitement de ces tumeurs dépend en grande partie de la rapidité du diagnostic qui est non seulement clinique mais surtout biologique grâce à deux marqueurs : l'Alpha foeto protéine (AFP) et l'hormone chorionique gonadotrophique (HCG) et sa sous-unité bêta libre.

II.6.1.1 - Diagnostic :

L'AFP et l'HCGB sont deux paramètres essentiels de l'approche diagnostic.

Deux notions sont très importantes dans les tumeurs testiculaires :

- la rapidité du diagnostic;

- les dosages avant tout geste chirurgical de l'HCG et de sa sous-unité bêta puis de l'AFP.

En effet, en simplifiant, l'AFP est le témoin d'une tumeur d'origine vitelline (carcinome embryonnaire) et l'HCG d'une tumeur choriale (choriocarcinome).

La sensibilité et la spécificité de BHCG sont pratiquement de 100%, seule l'élévation du taux de BHCG est associée à une pathologie du tissu chorial, c'est dire l'intérêt majeur de ce marqueur dans le diagnostic du choriocarcinome testiculaire pur ou le plus souvent associé à d'autres formes tumorales.

II. 6.1.2 - Pronostic :

Les taux initiaux d'HCG et d'AFP sont importants pour établir le diagnostic mais aussi pour le pronostic du fait de la corrélation existante entre les taux de ces marqueurs et la masse cellulaire tumorale.

La signification pronostique est plus significative pour la BHCG que pour l'AFP. La situation correspondant au pronostic le plus mauvais est l'élévation simultanée des deux Ag. Lorsque les élévations de l'AFP et de la BHCG sont associées, il est préférable d'avoir une élévation de l'AFP que de la BHCG.

II. 6.1.3. - Surveillance :

Ces marqueurs permettent d'organiser la surveillance après le geste thérapeutique. Une persistance d'une élévation après traitement des taux de l'AFP correspond à une poursuite de l'évolution ou à une aggravation de la maladie. Une normalisation d'un taux d'alpha-foetoprotéine élevé est un témoin d'une réduction significative de la masse tumorale aboutissant le plus souvent au contrôle de la maladie.

La baisse du taux BHCG correspond à un traitement efficace lequel peut être arrêté dès l'obtention de la normalisation du taux. La persistance d'un taux élevé de BHCG au cours du traitement signifie l'inefficacité thérapeutique.

L'apparition d'une nouvelle augmentation du taux de BHGC au cours de la surveillance correspond de façon certaine à une récurrence de la maladie et impose la reprise d'un traitement spécifique.

La BHCG est le marqueur exemplaire du choriocarcinome et son intérêt dans le diagnostic précoce, dans l'appréciation de l'efficacité d'un traitement, dans l'établissement du pronostic et dans la surveillance post-thérapeutique est indiscutable.

Seuil de discrimination :

- AFP : 5,5ng/ml
- BHCG libre : 10 m U/ml
- BHCG libre ultra sensible : 0,1 ng/ml

II. 6.2. - Tumeurs ovariennes (Autres que les tumeurs épithéliales) :

Les tumeurs germinales bien que rares posent de difficiles problèmes de diagnostic histologique. L'AFP et / ou l'HCGB permettent de faire le diagnostic puis d'organiser le suivi.

II.6.3. - les tumeurs placentaires :

Les cellules syncytio-trophoblastiques du placenta normal sécrètent de l'HCG, mais seule la chaîne bêta est spécifique de cette sécrétion cellulaire.

Les tumeurs trophoblastiques intra-utérines sécrètent l'HCG, qui est un excellent marqueur de ces tumeurs car il a une spécificité et sensibilité de 100%. Son taux est corrélé à la masse tumorale.

II.6.3.1. - Môle hydatiforme :

Une môle se caractérise par l'absence de vaisseaux fœtaux. Le principal risque de la môle réside dans la possibilité d'envahissement des tissus et de cancérisation (choriocarcinome). Les grossesses molaires ont des taux d'HCG plus élevés que ceux d'une grossesse normale et ceux-ci continuent à augmenter après le premier trimestre.

II.6.3.2. - Choriocarcinome :

Les taux de BHCG sont encore plus élevés que dans les môles. C'est le marqueur "idéal" pour suivre l'évolution de la maladie.

Précautions indispensables :

- dosage de sous-unité libre bêta de l'HCG ;
- suivi des taux par la même technique et dans le même laboratoire;
- dosage chaque semaine durant le traitement jusqu'à la normalisation, puis surveillance mensuelle pendant six mois.

II.7. Les cancers bronchiques primitifs (6,14,16,20,27)

Les cancers bronchiques primitifs sont de deux types :

- soit non anaplasiques (80% des cas, regroupant les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes glandulaires ou adénocarcinomes, les cancers lobulaires) ;
- soit anaplasiques à petites cellules (20% des cas)

Le CYFRA 21 - 1 (fragment de la sous-unité 19 de la cytokératine) a été détecté récemment dans le sérum des sujets porteurs de cancers bronchiques non à petites cellules. Des études comparatives entre le CYFRA 21-1 et d'autres marqueurs tels que l'ACE, le SCC, la NSE ont montré que ce dernier est le marqueur qui a la sensibilité la plus élevée (85%) quel que soit le type histologique et la meilleure spécificité.

Pour les cancers bronchiques primitifs non anaplasiques, deux marqueurs sont utiles: le CYFRA 21-1 et l'ACE, dont la sensibilité respective est 61% et 30 %. Pour les formes métastatiques, la sensibilité du CYFRA 21-1 est de 80%.

Les dosages de ces deux marqueurs sont cependant intéressants dans la surveillance post-thérapeutique. Des marqueurs tels le TPA et la lactate déshydrogénase (LDH) n'ont pas en eux-même de valeur contributive.

Pour les cancers bronchiques primitifs anaplasiques à petites cellules, le marqueur le plus spécifique est la NSE (neuron specific enolase) dont une élévation anormale au cours de la surveillance post-thérapeutique est une indication fiable souvent précoce, d'une évolution récidivante et/ou métastatique.

Seuil de discrimination :

- NSE : 25ng/ml
- CYFRA 21-1 : 3,6 ng/ml
- SCC : ou Tumor associated 4 (TA4) : 1,5ng/ml

II. 8 - Les marqueurs sériques et les cancers du foie (11,20,21,23)

Les cancers primitifs du foie sont de deux types :

- soit sur foie sain ;
- soit sur foie pathologique, cas le plus fréquent.

Le marqueur le plus utile est l'AFP qui peut orienter vers le diagnostic d'un cancer primitif du foie, puisque 40 - 90 % des cas s'accompagnent d'une élévation plus ou moins importante de l'AFP, en fonction du degré d'extension tumorale.

La spécificité de ce marqueur pour le cancer primitif du foie est faible puisque des élévations de l'AFP peuvent être observées dans des affections non tumorales et dans d'autres tumeurs malignes. La persistance d'un taux resté élevé est un témoin d'une poursuite évolutive néoplasique.

La normalisation d'un taux initialement élevé ne correspond pas obligatoirement à la disparition de toute évolution tumorale. Par contre, la réascention d'un taux qui était normalisé après traitement de l'évolution première est un signe précoce fiable d'une reprise évolutive néoplasique.

Dans les métastases hépatiques, deux types de marqueurs peuvent être utiles : le marqueur de la néoplasie hépatique, l'AFP qui est élevé dans 20% des métastases hépatiques et le marqueur spécifique de la tumeur primaire :

- ACE dans les cancers colorectaux,
- CA 15-3 dans les cancers du sein,
- CA 19-9 dans les cancers gastriques et pancréatique,
- CA 125 dans les cancers de l'ovaire.

Au cours de l'évolution de certains cancers, l'apparition d'une élévation de tel ou tel marqueur peut correspondre à une évolution locale ou générale métastatique éventuellement hépatique.

De plus, lorsque l'AFP est élevé il peut fournir des renseignements sur la masse cellulaire tumorale, sur l'efficacité thérapeutique, sur la poursuite évolutive et/ou le contrôle de la maladie hépatique.

II.9. - Les cancers thyroïdiens (2,5,14,20,28,29) :

II.9.1 - Le cancer médullaire de la thyroïde :CMT :

La thyroïde contient :

- des cellules épithéliales;
- des cellules plus grandes appelées cellules claires ou cellules "C" situées en position para-folliculaire.

La calcitonine ou thyrocalcitonine (TCT) est synthétisée et sécrétée par les cellules para-folliculaires (cellules C).

Les cancers médullaires de la thyroïde s'observent dans trois situations :

- les formes sporadiques,
- les formes familiales,
- les formes observées au cours des néoplasies endocrines multiples.

La TCT et l'ACE sont les deux marqueurs associés aux cancers de la thyroïde.

11.9.1.1. - La thyrocalcitonine (TCT):

Seuil de discrimination : 10 ng/ml

Intérêt diagnostic:

La TCT est toujours élevée chez les malades atteints de CMT. Le diagnostic au stade infra-clinique peut être porté :

- soit sur l'élévation du taux basal de l'hormone;
- soit sur la réponse pathologique à l'injection de sécrétagogues telles que la pentagastrine.

Intérêt dans le dépistage des cancers médullaires familiaux:

La détection d'un cancer médullaire familial repose sur une enquête qui doit être systématique. Elle est pratiquée :

- soit dans une famille où le caractère héréditaire de l'affection est connu;
- soit à propos d'un cas isolé.

Cependant, la discrimination entre forme familiale et sporadique du CMT est souvent difficile, la tumeur pouvant se révéler à un âge variable.

Modalités de l'exploration:

- En l'absence de notion de CMT familiale : les dosages sont limités aux enfants et aux neveux du patient.
- Si le diagnostic d'affection familiale est établi : les dosages seront étendus aux branches aussi éloignées que possible de la famille

Réalisation de l'exploration :

Faire d'emblée un test de stimulation de l'hormone.

Interprétation :

En fonction du taux basal de la TCT et l'amplitude du pic après stimulation, le diagnostic de CMT est fortement suspecté:

- taux basal de TCT élevé: un taux basal de TCT qui dépasse le double de la normale à une signification formelle;

- taux basal de TCT normale et une réponse positive au test de stimulation avec le pic qui dépasse le double de sa valeur basal normale signe l'existence d'un CMT;
- même en présence d'un taux basal de TCT normale et d'une réponse normale à un test de stimulation, on peut éliminer l'éventualité d'un CMT.

Intérêt de la surveillance après traitement initial:

En post-opératoire dans les premiers jours, puis tous les trois mois la première année, tous les six mois la seconde année et enfin tous les ans selon le taux.

La surveillance thérapeutique doit être poursuivie à vie car les métastases sont relativement fréquentes et parfois tardives.

On peut observer des élévations de TCT dans les phéochromocytomes.

II.9.1.2. - L'ACE:

Il n'est pas spécifique de cette localisation, mais l'ACE est utilisée pour le diagnostic des CMT car sa sensibilité est de 80 % . Son dosage doit être obligatoirement couplé à celui de la TCT aussi bien au moment du diagnostic qu'au cours du suivi.

II.9.2. - Les épithélioma différenciés de la thyroïde :

La thyroglobuline (TG) est le seul marqueur utilisé dans les épithélioma différenciés de la thyroïde. Seuil de discrimination : 25 ng/ml chez le sujet sein.

II.9.2.1. - Le dépistage et le diagnostic:

La TG ne peut être utilisé dans le diagnostic des cancers thyroïdiens car elle peut s'élever dans d'autres pathologies thyroïdiennes non cancéreuses telles que la thyroïdite, la maladie de Basedow.

II 9.2.2. - Surveillance et suivi :

C'est dans ce cadre que la thyroglobuline joue un rôle important.

La thyroglobuline est de plus en plus utilisée dans la pathologie thyroïdienne cancéreuse car cet outil biologique a fait beaucoup de progrès ces dernières années. Il est absolument indispensable de faire suivre le malade par le même laboratoire car l'utilisation de méthodes différentes peut entraîner de graves erreurs.

II.10. - Les marqueurs sériques dans les cancers du col de l'utérus **(3,14,20,26,35)**

Les marqueurs reconnus comme intéressants à doser dans le cancer du col de l'utérus est le squamous cell antigen ou SCC. Seuil de discrimination 1,5ng/ml.

La sensibilité du SCC est de 40 à 50% pour l'ensemble des cancers du col de l'utérus. La spécificité du SCC est de 90%.

Le dosage du SCC n'a aucun intérêt dans le cadre du dépistage du cancer du col utérin du fait de la trop grande sensibilité du SCC et du fait de la performance nettement supérieure du frottis cervico-vaginal beaucoup plus fiable pour le diagnostic du cancer de col de l'utérus.

II.11. - Le myélome multiple (3,14,18,24) :

Le myélome multiple est un lymphome B à expression tumorale plasmocytaire surtout médullaire. Il se caractérise par une sécrétion anormale de plasmocytes longtemps contenus dans la moelle osseuse.

Le diagnostic du myélome multiple s'appuie sur l'apparition de douleurs osseuses avec hypercalcémie, une VS accélérée, une anémie, une insuffisance rénale avec protéinurie. Chez les sujets asymptomatiques c'est la découverte fortuite d'une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et d'une immunoglobuline monoclonale à l'immunoélectrophorèse.

Le pronostic de la maladie est lié au volume de la tumeur, au type immunochimique et cytologique, à sa cinétique, à sa sensibilité à la chimiothérapie.

La cinétique de la tumeur apparaît aux côtés de la masse tumorale comme un facteur important du pronostic, la B2 microglobuline (B2 m) apporte une excellente information sur le pronostic à court terme. Les taux sériques sont fortement corrélés à la masse tumorale, si bien que la B2 m fait partie des paramètres les plus discriminants avec l'index cinétique (IC) c'est-à-dire le pourcentage de cellules plasmocytaires malignes en phase S. l'étude de la B2 m a permis de proposer une nouvelle classification des myélomes multiples en trois grades de malignité :

- les faibles grades ont un taux de B2 m < 3,5 mg/l et un I.C < à 0,4%
- les grades intermédiaires ont un taux de B2 m < à 3,5 mg/l mais un IC > 0,4 %
- les hauts grades ont un taux de B2 m > 3,5 mg/l.

CONCLUSION

CONCLUSION

Plusieurs années sont souvent nécessaires pour préciser les indications cliniques d'un marqueur. Pour l'ensemble des tumeurs solides humaines, la sensibilité et la spécificité des marqueurs tumoraux sériques actuellement dosables ne sont pas suffisantes pour les utiliser dans un dépistage de masse.

Il faut signaler que le dosage de certains marqueurs à haute spécificité et sensibilité peut contribuer au diagnostic précoce de certains cancers : cancer de la prostate, CMT, tumeur du tissu chorial.

Il apparaît dans la quasi totalité des études qu'il existe une relation directe entre les taux de marqueurs et la masse tumorale.

Les taux de marqueurs et la masse cellulaire tumorale.

Les taux de marqueurs sont un bon indicateur de l'efficacité Des diverses thérapeutes différents selon les types de traitement.

Enfin, l'apport essentiel du dosage Des marqueurs en cancérologie est une possibilité de prédire précocement et avec une bonne fiabilité l'apparition de récidives ou de métastases.

On peut espérer pour un avenir proche une amélioration Des techniques de dosage et la découverte de nouveaux marqueurs plus ou moins spécifiques ou pour des tumeurs ne possédant aucun marqueur. Les marqueurs actuellement dosables dans le sérum sont les marqueurs d'évolutivité. Les travaux s'orientent sur les marqueurs de pré-cancer.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 **Alain Blacq , Belair , Bernard Mathieu de maloine .S.A :**
Dictionnaire des constantes biologiques et physiques.
5^eédition/ édition Fossey. Max Fourestie
 - 2 **Alfonso Bacells :** Examens de laboratoire pour praticien
Edition Masson/paris Milan barcelon.
 - 3 **Amiel (J-L)**
Abrégé de cancérologie :
 - 4 **Assim : Immunologie générale**
2^e édition paris 1993
 - 5 **Bates S.E, Longo D.L :** Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and
management Semin Oncol, 1987,14,102-138
 - 6 **Bergman, Brezicka F.T., Engstromm C.P, Larsson S.**
"Clinical usefulness of serum assays of neuron specific enolase,
carcinoembryonic antigen and CA 50 antigen in the diagnostic of lung
cancer" Eur.J. cancer 29A:198-202
 - 7 **Berruti A, Tampellini M, Torta M, Bientra T, Gorzegnion G, Doalio TTIL .**
" Prognostic value in predicting overall survival of two mucinous
markers : CA 15-3 and CA 125 in breast cancer patients at first relapse
of disease" Europ . J. of cancer 1994, 79 : 157-60
 - 8 **Billet D, Caillaud J.M , Droz I.P , Delarue J.C , Bohuon C :** utilisation des
marqueurs pour le diagnostic, le pronostic et surveillance des tumeurs
testiculaires. Etude de 200cas Nouv. Presse Med. 10,3293-3297
 - 9 **Blacque Belair, De Fossey M., Fourestier M :**
Dictionnaire des constantes biologiques et physiques en médecine.
Application cliniques pratiques
 - 10 **Bonchimol S.,Fuks A., Jothy S., Beauchemin N., Shirota K :** carcinoembryonic
antigen,a human mtumor marker, functions as an intercellular
adhesion molecule. Celle, 1989,57,327-334.
 - 11 **Bressac B., Ken M. , Wands J., Ozturk M :**
Selective G to T mutations of P53 gene in hepatocellular carcinoma from
Southern Africa Nature, 1991,350,429-431
 - 12 **Carpelan Holmstrom M., Haglund C., Kuusela P., Jarvinen H., Roberts PJ:**
"preoperative serum levels of CEA and CA 242 in colorectal cancer"
Brit J. cancer 71: 868-872
 - 13 **Catalena W. J, Smith D.S, Ratliff T.L et Coll :**
Measurement of prostate specific antigen in serum as screinig test for
Prostate cancer N. Engel J. Med. 324 : 1156-1161
-

- 14 **Dr. Amadou Makan Sarr**
Marqueurs biologiques
Mémoire de es en immunologie
 - 15 **Fernandez, Fernandez L.,Tejero E. et Tiesso A :**
"Significance of CA 72-4 in colorectal carcinoma comparaison with CEA
and CA 19-9 " Europ.J.Surg oncol. 21: 388-390
 - 16 **Hasholznur U.**
Significance of the tumor marker CA 125, CA 72-4, CASA and Cyfra21-1
in ovarian carcinoma, anticancer research. 16: 274-360
 - 17 **<http://olan.marseille.inserm.fr>**
Immunologie des tumeurs
 - 18 **Griscelli C. , Poup J. et Ponvere :**
Immunologie et immunopathologie des tumeurs
 - 19 **Jacque Béraud :**
Technicien d'analyses biologiques/Guide théorique et pratique
Edition Tech & Doc
 - 20 **J.B. Dubois, J. Grenier/H. Pujol :**
Marqueurs tumoraux sériques
Edition espace 34 Montpellier
 - 21 **Leblanc Louis :**
Recherche diagnostique du cancer primitif du foie
Thèse – Dakar 1970
 - 22 **M. Bolla (1995) :**
Bilan d'extension , classification du cancer , marqueurs tumoraux :
<http://www.med.univ-rennes1.fr>
 - 23 **Magassa Nama :** Cancer primitif du foie
Thèse BKO-1981
 - 24 **Mathieu , Favrot M., Frappaz D., Chauvin F. Greffe J., Montegue A :**
«Le neuroblasome de l'enfant , aspects cliniques et biologiques. Une
expérience de dépistage en France » Ann.Biol Clin 51 : 665-688
 - 25 **Matzkin H., Peritho P.E., Soloway M.S :**
"pronostic factors in metastatic prostate cancer"
cancer 72: 3788-3792
 - 26 **Metais P.,Agneray A et Coll**
« Biochimie clinique » Edition simep Paris 1988
-

- 27 **Molina R :**
Study of new tumor markers, Cyfra 21-1 in malignant and non malignant diseases. Tumor biology 15: 318-395
 - 28 **N.Kubab/L.Hakawati/S.Alajati Kubab :** Guide des examens biologiques
Edition Lamare / 4° édition
 - 29 **P. Kamoun et J.P.Fréjaville :**
Guide des examens de laboratoire / **Flammarion médecine**
 - 30 **Pasanon P., Eskelisen M., Kulzu A., Penttil A.I., Janatuinen E et Alhawa E**
"Tumor-associated trypsin inhibitor (TATI) inpatients with CEA, CA 50 and CA 242 " Scand.J. of clin & lab inves 55: 183-195
 - 31 **Pr Sémana :**
Réponse immunitaire anti-tumorale
Département d'immunologie CHU de Rennes ;2 rue Henri le Guilloux
 - 32 **Repli NSKI G.R., Norton J.A**
"The predictive value of diagnostic tests for pheochromocytoma"
Surg. 116 : 1101-1109
 - 33 **Service d'immunologie moléculaire/institut Gustave Roussy :**
Marqueurs biologiques de cancer
39 rue Camille Desmoulins
 - 34 **Roitt (Jvan) :**
Immunologie , mécanisme essentiels
 - 35 **Rose P.G., Baker S., Fournier L et Nelson B.E :**
"Serum squamous cell carcinoma antigen levels ininvasive cervical cancer: prediction of response and recurrence"
Am.J.Obstet.Gynecol 168 : 942-946
 - 36 **Taylor O.M., Cooper E.H., Benson E.A :**
"The pronostic value tumors markers CA 195 and CEA in patients with adenocarcinoma of the pancreas" Europ J. Oncol 18 : 508-513
 - 37 **Wu J.T:**
"Assay for prostate specific antigen (PSA): problems and possible solutions" J. of clin.lab anal 1994 8 : 52-62
 - 38 **Ychou M., Tuszinski T., Pignon J.P, Bidar T.J.M , Bellet D, Rouier P, Bohuon C:**
"Stomch adenocarcinomas : comparaison between CA 19-9 and CEA for the diagnostis of recurrences after surgical treatment" Gastro clin. et Biol 16 : 848-852
-

RESUME

NOM : ADAMOUM **PRENOM** : SAIDOU DHI AMATAGAS

TITRE : INTERET DES MARQUEURS TUMORAUX DANS LE
DIAGNOSTIC ET LE SUIVI THERAPEUTIQUE DES CANCERS

ANNEE : 2004

VILLE DE SOUTENANCE : BAMAKO

PAYS D'ORIGINE : NIGER

LIEU DE DEPOT : BIBLIOTHEQUE DE LA FMPOS (UNIVERSITE MALI)

SECTEUR : LABORATOIRE BIOTHEC

RESUME

Le terme tumeur est actuellement employé dans le sens du « néoplasme » ou de « néoplasie » c'est-à-dire toute nouvelle formation tissulaire (plus ou moins volumineuse) ressemblant (plus ou moins) au tissu normal homologue (adulte ou embryonnaire) au dépend duquel elle s'est développée, tendant à persister, à s'accroître et qui échappe aux règles de la croissance et de la différenciation cellulaire.

Les marqueurs tumoraux sont des substances biologiques tissulaires ou circulants, le plus souvent de nature glycoprotéique, synthétisés par la cellule tumorale et apparaissant dans la circulation sanguine, dans d'autres liquides biologiques ou dans le tissu tumoral.

Ces derniers sont dosés par diverses méthodes immunologiques dont la RIA, EIA, FIA, LIA, ELISAetc.

Ces MT sont très utiles pour apprécier l'efficacité thérapeutique, la surveillance mais surtout la prédiction de la récurrence ou d'une métastase. Cependant, du fait de la faible sensibilité et spécificité de ces Ag pour leur tumeurs respectives, l'on ne peut envisager de diagnostic et de dépistage de masse par le seul dosage des marqueurs tumoraux.

Nous espérons pour un avenir proche une amélioration des techniques de dosage et la découverte d'autres marqueurs tumoraux beaucoup plus spécifiques des tumeurs.

LE SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles d'honneur, de probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, en aucun cas, je ne consentirai à utiliser ma connaissance et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et mépriser de mes confrères si j'y manque.
