



جامعة جيل
كلية الطب طالب مراد

FACULTÉ DE MÉDECINE TALEB MOURAD

Aspect biochimique de la cancérogenèse Les marqueurs tumoraux sériques et génétiques

Pr ADDAD

Faculte de Medecine
Departement de Medecine

Juin 2025

Introduction

Les implications potentielles de toute décision thérapeutique liée au cancer font que les médecins cherchent à trouver les meilleurs indicateurs pour limiter les incertitudes et surtout pour cibler la maladie par des traitements de plus en plus spécifiques. Ces indicateurs sont appelés les marqueurs tumoraux.

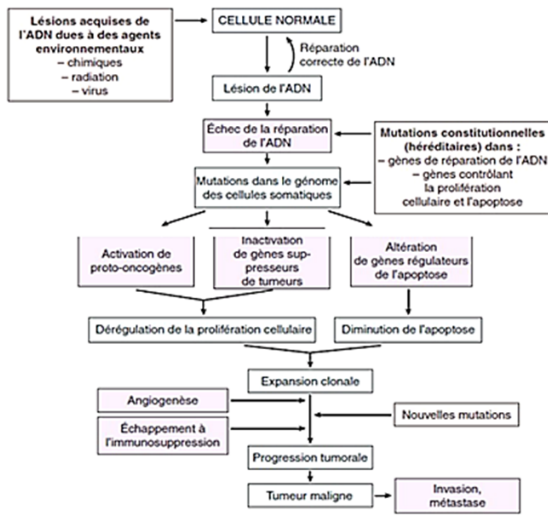
Ils peuvent aider au dépistage du patient, à l'établissement du diagnostic et du pronostic ainsi qu'au suivi thérapeutique de la maladie oncologique. Le marqueur idéal devrait avoir une capacité excellente de discrimination complète grâce à d'excellente spécificité et sensibilité. Il devrait également avoir un cout faible, la procédure devrait être simple standardisée et reproductible.

Aspect biochimique de la cancérogenèse

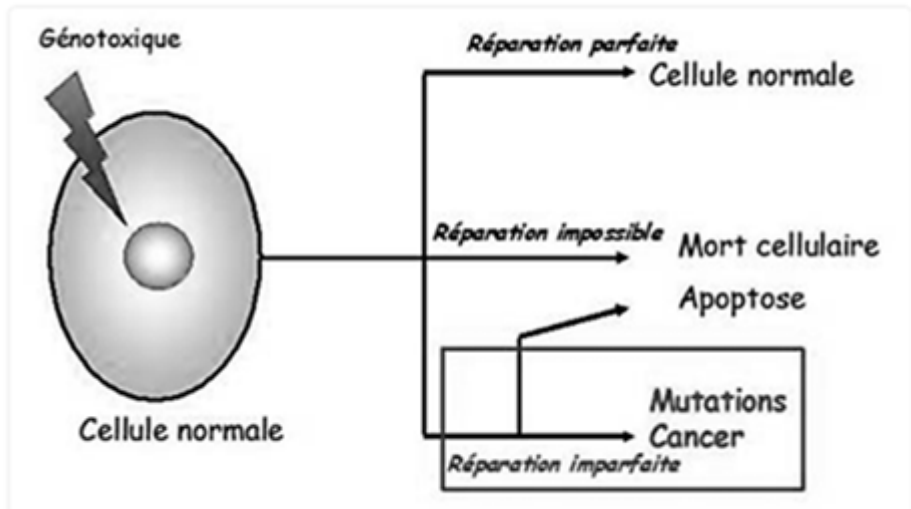
Les progrès récents en cancérologie résultent de deux types d'avancée en l'aide au diagnostic précoce et précis, et la mise au point de thérapie de plus en plus efficace.

- Pour le diagnostic précoce, voir infra clinique (avant la détection de tous signes cliniques) ; les progrès de l'imagerie médicale, et les dosages chimiques des marqueurs et des examens cyto-histologiques ont fait faire des avancées spectaculaires en médecine.
- Le dosage dans le sang de certaines substances sert à détecter des cancers qui ne sont pas toujours visible en imagerie. Le nombre de ces marqueurs ne cesse de grandir depuis le dosage des phosphatases acide pour le cancer de la prostate.

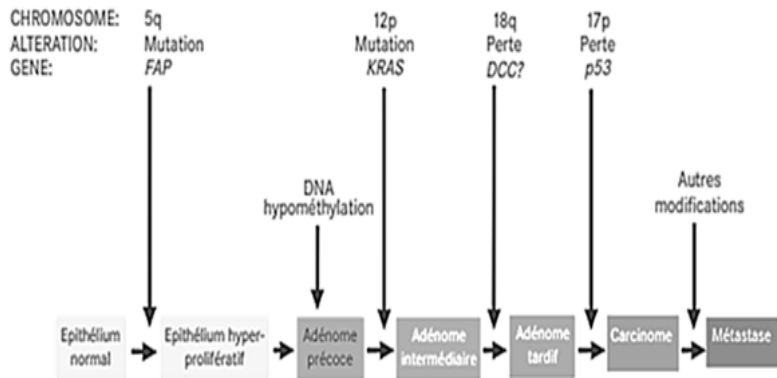
Aspect biochimique de la cancérogenèse



Aspect biochimique de la cancérogenèse



Aspect biochimique de la cancérogenèse



Aspect biochimique de la cancérogenèse

Les marqueurs sont des substances de nature diverse:

- (glycoprotéine, protéine, peptide...) qui sont synthétisées par les cellules tumorales.
- présentes dans la circulation sanguine ou dans d'autres liquides biologiques dont la concentration reflète la présence d'un cancer dans un organisme.
- le plus souvent biochimique mais peut être histologique ou génétique.

Aspect biochimique de la cancérogenèse

En pratique, Un marqueur ne doit ou devrait être utilisé que dans les seules situations où sa détection conduit à des décisions cliniques susceptibles d'améliorer :

- La survie globale
- La survie sans maladie
- La qualité de vie
- Le coût de traitement d'un patient.

Aspect biochimique de la cancérogenèse

Les taux sériques des marqueurs tumoraux sont influencés par les caractéristiques de la tumeur (différenciation tumorale) :

- Sa taille.
- Son activité métabolique
- Son irrigation, vascularisation.
- La libération de marqueur en raison de sécrétion, nécrose, apoptose.

Intérêts du dosage des marqueurs tumoraux

Détecter le cancer chez des personnes ayant d'importants antécédents familiaux d'un cancer en particulier ceux qui n'ont pas de symptômes (dépistage) :

- Diagnostiquer un cancer.
- Savoir jusqu'où le cancer s'est propagé.
- Prédire l'agressivité du cancer.
- Prédire à quel traitement le cancer est susceptible de réagir.
- Prédire la probabilité de réapparition (récidive) du cancer après le traitement.
- Savoir si le traitement du cancer est efficace ou si le cancer est réapparu après le traitement.

Natures et structures des marqueurs tumoraux

- Tous les ans, apparition de nouveaux marqueurs somatiques, génétiques ou prédictifs de tumeurs.
- Les marqueurs sont classiquement sériques = les Ag des protéines produites par les cellules cancéreuses et sécrétés dans le sang.
- Les marqueurs peuvent aussi être cytosoliques = présent dans le cytosol donc non sécrété par la tumeur.

Marqueur tumoral idéal

- Intérêt diagnostique: le marqueur doit être suffisamment spécifique et sensible pour permettre d'affirmer ou infirmer la malignité ou d'orienter vers la localisation ou un type histologique.
- Dépistage: le marqueur doit permettre de dépister des tumeurs à un stade préclinique de la maladie, lorsque le traitement est le plus efficace.
- Valeur pronostique: le taux du marqueur doit être étroitement corrélé à l'extension tumorale et l'évolution clinique.
- La surveillance: le taux du marqueur tumoral doit varier significativement pour permettre la détection précoce d'une récurrence et lorsqu'une telle détection permet une meilleure prise en charge.

Règles générales concernant les marqueurs tumoraux

- Le dosage d'un marqueur a peu d'intérêt lorsque son élévation ne modifier pas les décisions thérapeutiques.
- Lorsqu'une décision thérapeutique dépend uniquement de l'évolution d'un marqueur, il est prudent de vérifier son utilité en demandant un 2ème dosage dans le même laboratoire avec une reprise en parallèle du sérum antérieur s'il date au moins de deux mois (ANAES,1997).
- L'élévation du taux du marqueur ne remplace pas la preuve histologique et ne permet pas, de décider d'une chimiothérapie.

Classification des marqueurs tumoraux

De nombreuses approches ont été utilisées pour classer les marqueurs tumoraux. Une de ces méthodes consiste à les catégoriser selon leur structure moléculaire. On distingue ainsi six familles de marqueurs tumoraux (Novaković, 2004) :

- Les Enzymes
- Les Protéines onco-fœtales
- Les Antigènes associés aux tumeurs
- Les Hormones
- Les immunoglobulines
- Les protéines

Marqueurs tumoraux sériques

Définition : Ce sont les marqueurs les plus connus, ceux qui sont actuellement réalisables par tous les laboratoires d'analyse de biologie médicale de façon automatisé avec une bonne fiabilité. Une des caractéristiques des marqueurs circulants est leur grande hétérogénéité de structure comme de fonction. On y trouve des enzymes, des hormones, des protéines d'adhésions, des glycoprotéines du groupe de mucines voire des épitopes de ces mêmes mucines ou bien des cytokératines.

La famille des marqueurs oncofoetaux

Ils sont normalement produits durant le développement embryonnaire. Des concentrations élevées chez l'adulte résultent d'une réactivation de certains gènes contrôlant la croissance cellulaire : AFP et ACE.

- **AFP ou alpha foetoprotéine:** est un marqueur de certaines tumeurs germinales (carcinomes embryonnaires, tumeur du sac vitellin, tératomes) et des tumeurs hépatiques, que ce soit des hépatoblastomes chez l'enfant ou le carcinome hépatocellulaire peu différencié.
- Chez l'adulte sa concentration est inférieure à $15\mu\text{g/l}$

La famille des marqueurs oncofoetaux

- **ACE Antigène carcino-embryonnaire:** est un marqueur fortement exprimé dans de nombreux adénocarcinomes principalement colorectaux , mammaires et pulmonaires , mais également dans d'autres localisations , digestifs , gynécologiques et même thyroïdiens entre autres.
 - Pas de valeur diagnostique : nombreux faux +.
 - Augumenté par le tabagisme et l'alcoolisme avec cirrhose.
 - Augumenté dans les pathologie inflammatoire digestive : RCH, pancréatite, hépatite.

La famille des marqueurs oncofoetaux

- **PSA Prostatic specific antigen:** est le marqueur privilégié des cancers prostatiques. La valeur normale de PSA total est inférieure à 4 ng/ml. Lorsque le PSA total est compris entre 4 et 20 ng/ml, il est indiqué de doser le PSA libre. Des taux élevés sont observés dans les adénomes, hyperplasie prostatique, prostatite, rétention urinaire, et le cancer. C'est donc un marqueur non spécifique de tumeur mais de localisation d'organe. .
- **La phosphatase alcaline :** Il existe un certain nombre d'isoenzymes (foie, os, placenta) qui sont augmentés en cas de métastases hépatiques ou osseuses. L'isoenzyme placentaire est retrouvé dans certaines tumeurs ovariennes ou testiculaires. Certains auteurs la proposent comme un outil de suivi au cours des métastases osseuses.
- **La lactate déshydrogénase :** La LDH peut être considéré comme un marqueur de l'activité glycolytique anaérobie des cellules tumorales et des concentrations élevées sont retrouvées dans de nombreux cancers et en présence de métastases pulmonaires. .

Antigènes associés aux tumeurs

- **CA 125 ou Cancer antigène 125** : est le meilleur marqueur des cancers ovariens, mais des valeurs élevées s'observent également dans des cancers du côlon ou de sein métastasés. Des taux augmentés de CA 125 peuvent être rencontrés, également, dans l'affection pelvienne inflammatoire, les endométrioses, les pancréatites chroniques, les hépatites chroniques, les cirrhoses et le 3^{ème} trimestre de grossesses.
 - Marqueur peu spécifique, faux +.
 - Physiologiques - Grossesse.
 - Pathologies bénignes.
 - Tumeurs ovariennes bénignes.
 - Tumeurs malignes.

Antigènes associés aux tumeurs

- **CA19-9 ou Cancer antigène 19-9** : est une glycoprotéine synthétisée par les cellules pancréatiques, par les conduits biliaires inter lobulaires ainsi que par l'épithélium gastrique, colique, endométrique et salivaire. Il est le marqueur privilégié des cancers digestifs (Pancréas, voies biliaires, estomac, colon, rectum).
- **CA 15-3 ou Cancer antiène 15-3** : Le taux sanguin normal de ce marqueur est inférieur à 30 UI/ml ; Il s'élève à des taux supérieurs à 100 UI/ml dans 75 à 90% des cas de cancer du sein métastasés. Des taux élevés, mais inférieurs à 50 UI/ml, s'observent également dans les cancers de l'ovaire et des poumons ainsi que dans les hépatites chroniques.
- **BhCG ou hormone chorionique gonadotrope**: Représentent des marqueurs des tumeurs d'origine trophoblastique. Tumeurs testiculaires en dehors des séminomes. En pathologie obstétricale. Dans ces divers cas betahCG a une valeur majeure pour le diagnostic et pour la surveillance de ces tumeurs. .

Les immunoglobulines monoclonales

- Les immunoglobulines jouent un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les agressions et sont normalement sécrétées par les lymphocytes B.

Dans le myélome multiple ou maladie de Kahler, on observe une sécrétion d'un seul type d'immunoglobuline monoclonale par des plasmocytes présents dans la moelle osseuse et qui prolifèrent d'une manière incontrôlée.

Elles constituent de véritables marqueurs tumoraux dans la maladie de Kahler et la maladie de Waldenström. Leur dosage rend compte du nombre de cellules malades, de l'extension de la maladie et par conséquent permet de suivre son évolution sous traitement. Il est à noter que 10 % des leucémies lymphoïdes chroniques présentent un pic d'immunoglobulines monoclonales.

Marqueurs tumoraux tissulaires

Les marqueurs tissulaires tumoraux ne sont réalisés que sur le fragment tumoral de biopsie, mais l'information qu'il apportent bien que unique, pourra être multiple : marqueur de différenciation, marqueur pronostique et /ou marqueur de réponse thérapeutique.

- HER2 dans le cancer du sein : Proto-oncogène HER2 situé sur le bras long du chromosome 17 (17q21) . Le gène HER2 (Human Epidermal Growth factor 2) , qui contrôle la production d'une protéine située à la surface des cellules cancéreuses, favorise la croissance tumorale. Chaque cellule saine contient deux copies du gène HER2, mais si on repère un nombre supérieur de copies, il y a une surproduction de protéine HER2. On parle alors de surexpression de la protéine HER2 (Test HER2 positif). Les tumeurs HER2 positives (sur la tumeur primitive et/ou sur les métastases) sont plus agressives et se propagent plus rapidement que les tumeurs qui produisent la HER2 en quantité normale. Elles sont associées à un plus haut grade de cancer et une probabilité de rechute plus importante.

Les marqueurs tumoraux urinaires

- **La protéine de Bence Jones(chaine légère des Ig):** est présente dans les urines au cours des gammopathies monoclonales (myélome). Dans un myélome déjà diagnostiqué, le taux de la protéinurie de Bence Jones permet d'évaluer l'évolution de la maladie.
- **Les catécholamines et leurs métabolites urinaires:** Une augmentation des taux d'adrénaline, de noradrénaline et/ou de dopamine peut se voir dans les tumeurs qui se développent aux dépens des tissus à cellules chromaffines (par exemple le phéochromocytome, le ganglioneurome et le neuroblastome). Les méthodes de dosage utilisées permettent de déterminer avec précision les taux urinaires des catécholamines et de leurs principaux métabolites, l'acide vanilmandélique (VMA) et l'acide Homovanillique (HVA).

Techniques de dosage des marqueurs tumoraux

- **Principe des immunodosages** : Les marqueurs tumoraux sériques sont quantifiés comme Antigènes et ils sont reconnus par des Anticorps monoclonaux spécifiques (contenus dans le réactif). Ces méthodes mettent en jeu la réaction immunologique (le system antigène-anticorps) et un traceur détectable permettant de révéler la liaison Ag-Ac spécifique.
- **Prélèvement**
 - Sang (urines, LCR, liquides...)
 - Tube sec, tube héparine, de préférence à jeun.
 - Interrogatoire : Chimiothérapie ou intervention chirurgicale.
 - Effet pointe : augmentation de leurs concentrations après toucher rectal, palpation thyroïde...

Interférences dans le dosage des marqueurs tumoraux sériques

Le dosage de plusieurs marqueurs tumoraux sériques peut être influencé (augmenter de façon transitoire ou plus ou moins longue) par différents facteurs comme :

- La phase aiguë de la thérapie, soit chirurgicale (Libération accrue des marqueurs tumoraux pendant les manipulations chirurgicales).
- Par la chimiothérapie.
- Par la radiothérapie (Libération des marqueurs tumoraux lors de la lyse cellulaire induite).
- Certaines actes médicaux (ex: Toucher rectale, Biopsie) par les microlésions de l'organe concerné, qui peuvent provoquer une libération accrue et transitoire de marqueurs.
- Certains facteurs biochimiques de perturbations lors des dosages tel que l'hémoglobine ($>5\text{g/l}$), Bilirubine ($>160\mu\text{g/ml}$), Triglycéride ($> 8\text{g/l}$).
- Ces nombreux risques d'interférences ont conduit à formuler des recommandations précises pour l'utilisation des marqueurs tumoraux.

Conclusion

Aucun marqueur tumoral sérique, disponible de nos jours, ne peut être considéré comme un marqueur idéal montrant une très grande sensibilité et spécificité vis-à-vis d'un cancer particulier. Les marqueurs tumoraux sériques sont pour le moment inadaptés pour le dépistage précoce et le diagnostic des pathologies malignes (à l'exception de PSA dans le cancer de la prostate et l'AFP pour le cancer du foie), avec un taux élevé de faux positif et de faux négatif (faible sensibilité et spécificité). On peut en revanche les utiliser d'une manière ciblée pour la surveillance et le suivi des traitements des maladies tumorales pour améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer.