

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche**  
**Scientifique**

**Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou**  
**Faculté des sciences biologiques et des sciences agronomiques**  
**Département de Biologie**



## ***MEMOIRE***

*De fin de cycle en vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences Biologiques.*  
*Spécialité : Biochimie Appliquée*

## ***THEME***

**Cancer colorectal : épidémiologie et place des  
marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 dans le  
diagnostic et le suivi en oncologie clinique.  
Expérience de l'unité Balloua**

**Réalisé par :**  
**CHEBRINE Sihem et DRIS Hannane**

**Membres du Jury :**

**Promoteur : Pr HOUALI Karim**  
**Co-promoteur : Pr MAMOU Marzouk**  
**Président : Mr MOUALEK Idir.**  
**Examineur : Mr MSELA Amine.**

**Maître de conf. A à L'UMMTO.**  
**Maître de conf. A à L'UMMTO.**  
**Maître de conf. A à L'UMMTO.**  
**Maître de conf. B à L'UMMTO.**

**Année universitaire : 2020/2021**

# *Remerciements*

*Au Professeur Karim HOUALI, pour avoir accepté d'être notre promoteur et nous avoir aidées tout au long de ce travail, pour votre gentillesse et compréhension. Merci pour vos précieux conseils.*

*Au Professeur Marzouk MAMOU, pour nous avoir accueillies au sein de son service et nous accompagnées durant notre stage.*

*Un grand merci également aux Docteurs AMMOURI et BEN SI SAID du laboratoire de Biochimie pour leur soutien.*

*A nos parents, pour votre amour et soutien inconditionnels, pour les sacrifices que vous avez faits pour notre éducation et pour avoir fait de nous les personnes que nous sommes aujourd'hui, vos encouragements nous ont poussées à mener à bien nos études. Que ce travail soit l'accomplissement de vos souhaits et le fruit de votre soutien. Puisse Dieu vous accorder santé, longue vie et bonheur.*

*A nos amis, Amine, Juba, Lamine, Milla, Khalid et Jugurtha, pour avoir cru en nous et nous avoir toujours soutenues.*

*Enfin, nous remercions toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail.*

## ***Dédicaces***

*A la mémoire de mon père Ammar CHEBRINE, j'aurais aimé que tu sois présent parmi nous pour voir la femme que je suis devenue et partager la joie de cette réussite. Que Dieu t'accueille en son vaste paradis.*

*A la mémoire de mon grand-père qui a été un pilier de mon éducation, qui m'a mise sur la voie de la réussite.*

*A ma grand-mère qui m'a toujours soutenue et encouragée depuis mon enfance.*

*A ma sœur et frère, Hayat et Fouad, merci pour votre soutien.*

***Sihem***

*A la mémoire de mes grands-parents qui m'ont inculqué les bases de la vie et m'avoir offert amour et soutien, puisse Dieu vous accorder sa miséricorde. Je ne vous oublierai jamais.*

*A la mémoire de mon oncle Hacem qui a été présent dans les moments difficiles et qui m'a soutenue depuis ma tendre enfance.*

*A ma sœur et mon frère Hayet et Mohammed, merci pour votre soutien.*

***Hannane***

## Liste des abréviations

**µg** : microgramme.

**ACE** : antigène carcino-embryonnaire.

**ADK** : adénocarcinome.

**ADN** : acide désoxyribonucléique.

**AFP** : alpha foeto-protéine.

**AJCC** : American Joint Committee on Cancer.

**CA19-9** : carbohydrate antigen 19-9.

**CA24-2** : carbohydrate antigen 24-2.

**CA-50** : carbohydrate antigen 50.

**CA72-4** : carbohydrate antigen 72-4.

**CCR** : cancer colorectal.

**CoPath** : Collège des Pathologistes.

**ELAM 1** : endothelial leukocyte adhesion molecule 1.

**FNCLCC** : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.

**g** : intensité de la pesanteur artificielle.

**GICA** : gastrointestinal cancer antigen.

**GLOBOCAN** : Global Cancer Observatory.

**kDa** : kilodalton.

**L** : litre.

**min** : minute.

**ml** : millilitre.

**MSI** : microsattellites instables.

**MUC 1 et 2** : mucine 1 et 2.

**N** : normal.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**TAG-72** : tumor associated glycoprotein 72.

**TRIS** : 2-amino-2-hydroxyméthylpropane-1,3-diol.

**UICC** : Union Internationale Contre le Cancer.

**URL** : unités de lumière relative.

**w/v** : water/volume.

**WCRF** : World Cancer Research Found.

**β-hCG** : hormone chorionique gonadotrope.

# ***TABLE DES ILLUSTRATIONS***

<b>Figure 1 :</b> Cellules cancéreuses multinucléées et hyperchromatiques .....	<b>3</b>
<b>Figure 2 :</b> L'angiogenèse .....	<b>4</b>
<b>Figure 3 :</b> Bases moléculaires de l'oncogénèse.....	<b>5</b>
<b>Figure 4 :</b> Anatomie du colon .....	<b>7</b>
<b>Figure 5 :</b> Histologie de la paroi et de la muqueuse coliques.....	<b>8</b>
<b>Figure 6 :</b> Anatomie du rectum .....	<b>8</b>
<b>Figure 7 :</b> Les stades de différenciation des adénocarcinomes colorectaux .....	<b>10</b>
<b>Figure 8 :</b> Types histologiques des adénocarcinomes colorectaux .....	<b>12</b>
<b>Figure 9 :</b> Incidence du cancer colorectal dans le monde .....	<b>13</b>
<b>Figure 10 :</b> Incidence des cancers en Algérie .....	<b>14</b>
<b>Figure 11 :</b> Schéma montrant les cinq stades par lesquels peut passer un cancer colorectal.....	<b>19</b>
<b>Figure 12 :</b> Caractéristiques d'un marqueur tumoral .....	<b>21</b>
<b>Figure 13 :</b> Différentes localisations des marqueurs tumoraux .....	<b>25</b>
<b>Figure 14 :</b> Pathologies bénignes pouvant être accompagnées d'une augmentation du taux d'ACE .....	<b>27</b>
<b>Figure 15 :</b> Grille de demande des marqueurs tumoraux.....	<b>30</b>
<b>Figure 16 :</b> Automate <i>Abbot® Architect ci100</i> .....	<b>31</b>
<b>Figure 17 :</b> Compartiment des solutions utilisées par l'automate .....	<b>34</b>
<b>Figure 18 :</b> Représentation graphique de la répartition des demandes de dosage des MT selon les services .....	<b>38</b>

<b>Figure 19</b> : Représentation graphique de la répartition des demandes selon le marqueur demandé .....	<b>39</b>
<b>Figure 20</b> : Représentation graphique de la répartition des MT demandés selon le sexe.....	<b>40</b>
<b>Figure 21</b> : Représentation graphique de la répartition des demandes d'ACE selon l'organe chez l'homme .....	<b>41</b>
<b>Figure 22</b> : Représentation graphique de la répartition des demandes de CA19-9 selon l'organe chez l'homme .....	<b>41</b>
<b>Figure 23</b> : Représentation graphique de la répartition des demandes d'ACE selon les organes chez la femme .....	<b>42</b>
<b>Figure 24</b> : Représentation graphique de la répartition des demandes de CA19-9 selon les organes chez la femme .....	<b>42</b>
<b>Figure 25</b> : Représentation graphique des demandes de CA19-9 et de l'ACE selon le motif .....	<b>43</b>
<b>Figure 26</b> : Représentation graphique de la distribution des CCR selon l'âge .....	<b>44</b>
<b>Figure 27</b> : Représentation graphique de la répartition des CCR selon le sexe .....	<b>45</b>
<b>Figure 28</b> : Représentation graphique de la répartition selon la localisation tumorale .....	<b>45</b>
<b>Figure 29</b> : Répartition des tumeurs selon l'extension pariétale T .....	<b>46</b>
<b>Figure 30</b> : Répartition des tumeurs selon l'extension pariétale N .....	<b>47</b>
<b>Figure 31</b> : Répartition des tumeurs selon l'extension pariétale M .....	<b>47</b>
<b>Figure 32</b> : Répartition des valeurs des marqueurs tumoraux parmi les cas de CCR .....	<b>48</b>
<b>Figure 33</b> : Représentation graphique de l'évolution du taux de MT au cours du traitement....	<b>50</b>
<b>Figure 34</b> : Représentation graphique de la relation entre la cinétique des MT et l'évolution de la tumeur .....	<b>52</b>

# ***INDEX DES TABLEAUX***

**Tableau I :** Stades selon la 8ème édition TNM.

**Tableau II :** Facteurs influençant le taux d'ACE.

**Tableau III :** Matériel utilisé.

**Tableau IV :** Taux de réponse au traitement selon le taux d'ACE et CA19-9.

**Tableau V :** Relation entre la baisse du taux de MT et la régression tumorale.

**Tableau VI :** Relation entre l'augmentation du taux de MT et la progression tumorale.

# ***TABLE DES MATIERES***

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Partie synthèse bibliographique</b>	
<b>Chapitre I : Généralités sur le cancer .....</b>	<b>2</b>
I. Définition .....	2
II. L'oncogénèse .....	2
II.1. Définition.....	2
II.2. Mécanisme de l'oncogénèse.....	2
III. Types de cancer.....	5
<b>Chapitre II : Le cancer colorectal .....</b>	<b>7</b>
I. Rappels anatomiques .....	7
I.1. Anatomie du côlon .....	7
I.2. Histologie du côlon .....	7
I.3. Anatomie du rectum.....	8
I.4. Histologie du rectum.....	9
II. Types histologiques des cancers colorectaux .....	9
II.1. Adénocarcinome Liberkhünien.....	9
II.2. Les formes histologiques particulières.....	10
III. Epidémiologie du cancer colorectal .....	12

III.1. Dans le monde.....	12
III.2. En Algérie.....	13
IV. Facteurs de risque du cancer colorectal .....	14
IV.1. L'âge.....	14
IV.2. Activité physique.....	14
IV.3. Le tabagisme.....	14
IV.4. L'alcool.....	14
IV.5. L'obésité.....	14
IV.6. L'alimentation.....	15
V. Diagnostic .....	17
V.1. Mesure des marqueurs tumoraux.....	17
V.2. Classification et stades de progression des carcinomes coliques.....	17
VI. Traitements.....	20
VI.1. La chirurgie.....	20
VI.2. La chimiothérapie.....	20
VI.3. La radiothérapie.....	20
<b>Chapitre III : Généralités sur les marqueurs tumoraux .....</b>	<b>21</b>
I. Le concept (CA19-9 et ACE) .....	21
II. Classification des marqueurs tumoraux .....	23
II.1. L'antigène carcino-embryonnaire ACE.....	23
II.2. Les antigènes carbohydrates.....	23

II.2.1. Le CA19-9 ou GICA.....	23
II.2.2. L'antigène carbohydrate CA50.....	24
II.2.3. L'antigène carbohydrate CA242.....	24
II.2.4. L'antigène carbohydrate CA72-4.....	24
III. Localisation tissulaires et fonctions cellulaires .....	25
III.1. L'antigène carcino-embryonnaire ACE .....	26
III.2. L'antigène carbohydrate 19-9.....	27
IV. Limites d'utilisation des marqueurs tumoraux .....	28
<b>Partie expérimentale</b>	
<b>Chapitre I : Matériel et méthodes.....</b>	<b>34</b>
I. Population étudiée .....	34
II. Paramètres étudiés .....	34
III. Matériel d'étude .....	34
IV. Méthode de travail .....	36
<b>Chapitre II : Résultats et discussion .....</b>	<b>37</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>57</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>59</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>75</b>

# *Introduction*

Le cancer colorectal est, comme tous les cancers, une maladie qui se développe à partir de cellules saines du colon et du rectum, ces dernières subissent plusieurs mutations génétiques qui, en s'accumulant, provoquent une prolifération cellulaire incontrôlée et anarchique, cela aboutit à la formation d'une masse tumorale qui peut se développer et se généraliser à tout l'organisme via des métastases (Dimitrios et *al.*, 2015). Le CCR est une pathologie qui touche principalement une population âgée de 60 ans et plus avec une prédominance masculine (Mazri et *al.*, 2019). Son diagnostic se fait grâce à l'utilisation de plusieurs techniques d'imagerie médicale, d'examen clinique, et d'analyses biologiques dont le dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 (Viguiet et *al.*, 2003).

Les marqueurs tumoraux sont des molécules produites lors du développement d'un cancer, leur dosage peut indiquer la présence ou l'évolution d'une tumeur. Certains marqueurs peuvent être chacun spécifique à un seul type de cancer ou être présents dans de nombreux cas voire même dans certaines pathologies bénignes (INCa, 2014).

Le développement récent des techniques de dosage rapide utilisant des anticorps monoclonaux a permis de mettre en évidence de nombreux marqueurs tumoraux et l'amélioration de leurs méthodes de dosage (Schindele, 2009). Depuis, ils font l'objet d'une utilisation excessive en oncologie clinique pour le diagnostic, le suivi et le pronostic du CCR, d'autre part, de récentes études remettent en question leur efficacité vu leur sensibilité et spécificité jugées insuffisantes (Schindele, 2009).

Alors, quelle est leur place dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de CCR ? Leur prescription en oncologie clinique est-elle justifiée ?

L'objectif de ce travail est de réaliser une étude épidémiologique sur le CCR dans la Wilaya de Tizi Ouzou et d'évaluer la place des marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de CCR.

Pour cela, nous allons d'abord procéder par décrire la physiopathologie et l'évolution dynamique du CCR avant de présenter les données épidémiologiques obtenues et finir par décrire l'utilité de l'utilisation des marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 au niveau du service d'Oncologie de l'hôpital Balloua.

*Chapitre I*  
*Généralités sur le cancer*

## **I. Définition du cancer**

Le cancer est une pathologie qui correspond à la prolifération anarchique et incontrôlée de cellules ayant subi plusieurs mutations au niveau de leur ADN, ces cellules deviennent indépendantes et perdent leur forme spécifique et ne répondent plus aux signaux intercellulaires (Paul et *al.*, 2001). Une seule cellule maligne peut être à l'origine d'un cancer (Favrot, 1997).

Cette prolifération cellulaire peut rester localisée sous forme de tumeur, ou envahir les tissus avoisinants voire d'autres sites de l'organisme et former des métastases (Cavenee et *al.*, 1995).

## **II. L'oncogenèse**

### **II.1. Définition**

L'oncogenèse représente l'ensemble des mécanismes ayant pour résultat la transformation d'une cellule saine en cellule cancéreuse entraînant une perturbation de l'homéostasie tissulaire (Scotte et *al.*, 2008).

Le développement d'une tumeur survient par étapes successives avec l'accumulation de plusieurs événements génétiques ou épigénétiques, rares et indépendants (Robert, 2017).

### **II.2. Mécanisme de l'oncogenèse**

L'oncogenèse se déroule selon plusieurs étapes citées comme suit :

- **Phase d'initiation**

Cette étape représente le moment où la cellule, encore saine, est exposée à un ou plusieurs agents mutagènes comme des agents chimiques, des radiations ou encore certains virus comme le virus de l'hépatite B. La cellule présente alors une mutation somatique sur un proto-oncogène ou un anti-oncogène au niveau de son ADN, à ce stade, on peut avoir trois cas de figure :

- Premier cas : la lésion est létale pour la cellule.
- Deuxième cas : la lésion détectée et réparée par la protéine p53 ou d'autres gènes suppresseurs de tumeurs, il y a donc résolution des anomalies et la cellule continue à se diviser normalement. Si la lésion est détectée mais n'est pas réparable, ces gènes suppresseurs de tumeurs induisent l'apoptose de la cellule.
- Troisième cas : la lésion n'est pas réparée, on dit alors que la cellule est « initiée ».

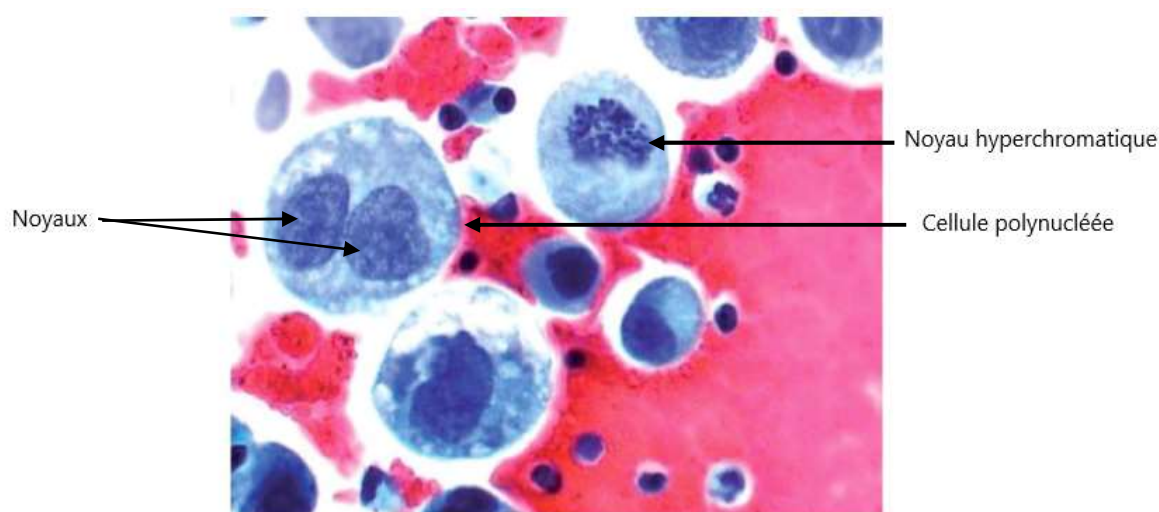
Dans plus de 50% des cancers, les gènes suppresseurs de tumeurs sont eux-mêmes touchés, ce qui altère leurs fonctions de suppresseurs des tumeurs et de régulateurs du cycle cellulaire (Tubian, 2003).

- **Phase de promotion**

Cette étape implique des agents mutagènes qui favorisent l'expression d'un gène déjà lésé ou muté, ces agents peuvent être des hormones (œstrogènes dans le cas du cancer du sein), additifs alimentaires (nitrites, sulfates d'aluminium), ou encore l'alcool (Jamal A. et al., 2019).

Lors de cette étape, on observe une prolifération cellulaire anarchique et rapide conduisant à une hyperplasie du tissu touché. Cet accroissement est accompagné d'un phénomène appelé « angiogenèse » durant lequel cette masse cellulaire s'entoure de vaisseaux sanguins pour permettre son irrigation et ainsi garantir son développement (Knowles et al., 2005).

Les cellules présentent un aspect anormal avec un noyau volumineux, hyperchromatique et aux contours irréguliers, ainsi que d'autres anomalies structurales et fonctionnelles (Weinberg, 2006) (Figure 1).



**Figure 1.** Cellules cancéreuses multinucléées et hyperchromatiques (CoPath, 2012).

- **Phase de progression**

Au cours de cette phase, les cellules peuvent subir davantage de mutations, elles sont sujettes à l'expression en masse de proto-oncogènes, ce qui leur confère la capacité de résistance à l'apoptose. Elles deviennent aussi insensibles aux signaux inhibiteurs et s'auto-stimulent,

elles deviennent ainsi « immortelles », cette étape correspond à l'émergence clinique de la tumeur où elle peut être détectée lors d'un examen clinique (Weiberg, 1996).

- **Phase d'invasion**

Lors de cette étape, les cellules cancéreuses perdent toute nécessité d'ancrage, c'est-à-dire qu'elles perdent le caractère d'adhésion et acquièrent donc un caractère invasif qui leur permet de se disséminer dans l'organisme par le biais de la circulation sanguine ou lymphatique afin de coloniser d'autres tissus, ces petites disséminations sont appelées « métastases » (Declôître, 1993).

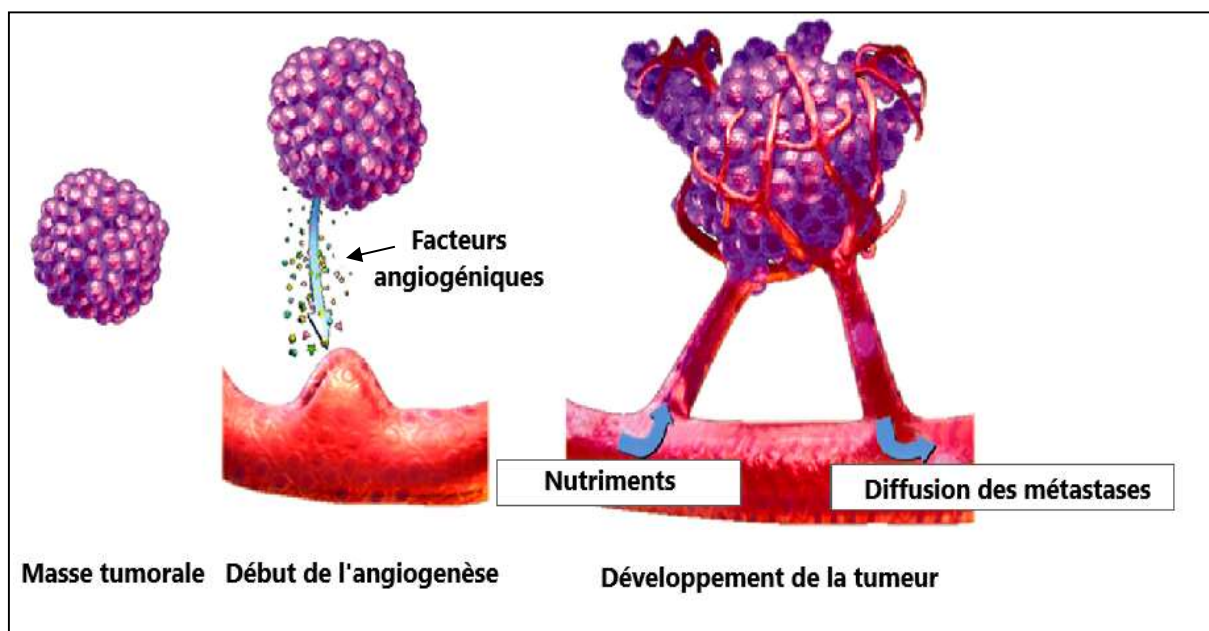


Figure 2. L'angiogenèse (Loizzi et *al.*, 2017).

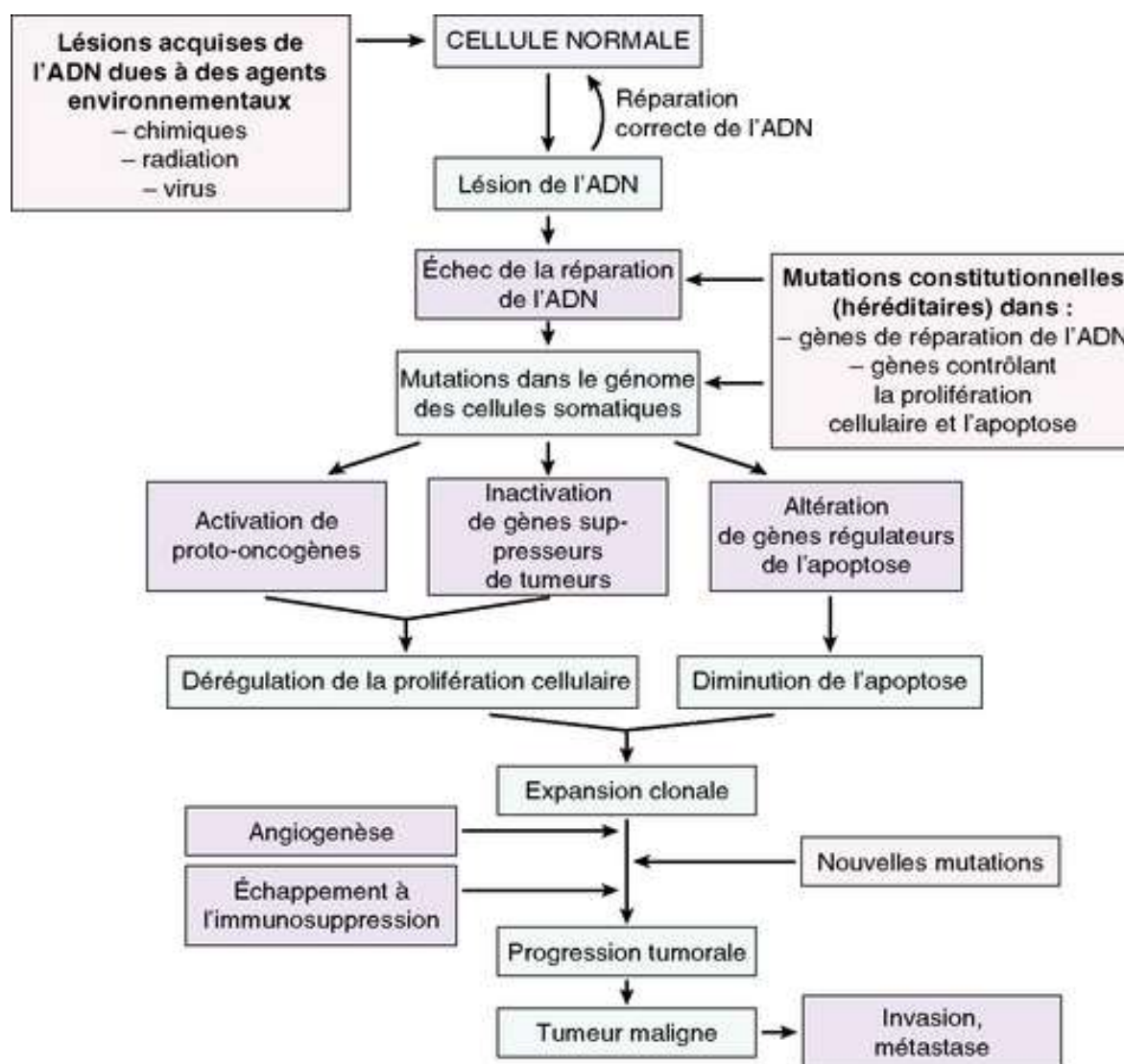


Figure 3. Bases moléculaires de l'oncogénèse (Anonyme, 2017).

### III. Types de cancers

Différents types de cancers ont été regroupés et classés selon :

#### L'organe principal

Les tumeurs sont classées en fonction des organes touchés dont elles dérivent, il existe plusieurs formes variantes de cancers comme :

- ✓ Le cancer du sein.
- ✓ Le cancer colorectal.

- ✓ Le cancer de la prostate.
- ✓ Le cancer du cerveau.
- ✓ Le cancer du pancréas.
- ✓ Le cancer de la moelle osseuse (le myélome).
- ✓ Les cancers du sang (les leucémies).
- ✓ Le cancer des vaisseaux sanguins.
- ✓ Le cancer du testicule.
- ✓ Le cancer du poumon.
- ✓ Les lymphomes.
- ✓ Les métastases osseuses, etc.

### **Le tissu à partir duquel ils se développent (la classification anatomopathologique)**

Il existe plusieurs types de cancers qui sont classés selon la nature du tissu dans lequel ils se développent (type histologique).

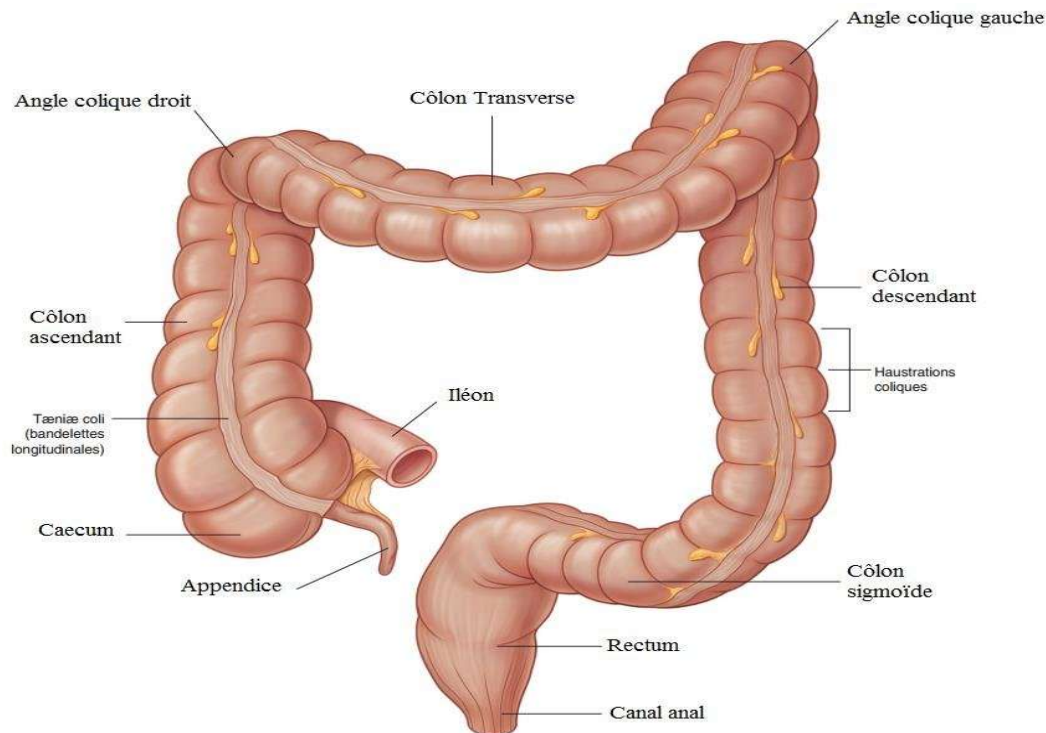
On distingue généralement 03 catégories, à savoir : les carcinomes, les sarcomes et les cancers hématopoïétiques.

*Chapitre II*  
*Le cancer colorectal*

## I. Rappels anatomiques

### I.1. Anatomie du côlon

Le colon est la partie du gros intestin située entre le caecum et le rectum, il est disposé en cadre dans l'abdomen et mesure environ 1,5 m de longueur et 4 cm de diamètre. Le rôle du colon est l'absorption de l'eau et des électrolytes ainsi que la digestion terminale de la cellulose (Corvaisier, 2006).



**Figure 4.** Anatomie du côlon (Richard et *al.*, 2010).

### I.2. Histologie du côlon

La paroi colique présente les 04 couches caractéristiques du tube digestif (Meilleroux, 2016) et qui sont :

- La muqueuse colique : constituée de :
- La sous-muqueuse : sans grandes particularités, elle est riche en adipocytes et en nodules lymphoïdes.
- La musculuse :
- La séreuse : riche en tissu adipeux.



**Figure 5. (a)** Histologie de la paroi colique **(b)** Histologie de la muqueuse colique, X : Glandes de Lieberkühn (photographies issues du CoPath 2013).

### I.3. Anatomie du rectum

Le rectum est la partie du tube digestif faisant suite au colon sigmoïde et située en avant du sacrum et du coccyx, il mesure 12 à 15 cm de longueur pour un diamètre de 2 à 4 cm (Parwsa, 2021). Le rectum est divisé en deux segments séparés par un angle appelé « coude du rectum » :

- Segment supérieur : s'élargit en formant l'ampoule rectale.
- Segment inférieur : oblique en bas et en arrière et s'ouvre par l'anus.



**Figure 6.** Anatomie du rectum (INCa, 2010).

## I.4. Histologie du rectum

Le rectum comporte la même structure histologique que le colon (CoPath, 2013), à quelques différences près :

- Au niveau de la muqueuse : beaucoup plus riche en cellules caliciformes.
- Au niveau de la musculuse : la couche longitudinale n'est pas réduite à seulement trois bandes.
- Au niveau de la séreuse : le rectum ne possède pas vraiment de séreuse mais plutôt un tissu adipeux appelé « mésorectum ».

## II. Types histologiques des cancers colorectaux

La plupart des tumeurs se développent via un processus ou plusieurs séries de changements morphologiques, génétiques et histologiques qui s'accumulent au cours de temps. Plus de 95% des CCR sont des Adénocarcinomes dits « Lieberkhuniens » (Hamilton et al ; 2010). Néanmoins, d'autres types histologiques peuvent survenir mais ils sont beaucoup moins fréquents tels que : les carcinomes spin-cellulaires, les sarcomes et les lymphomes (FNCLCC, 1998).

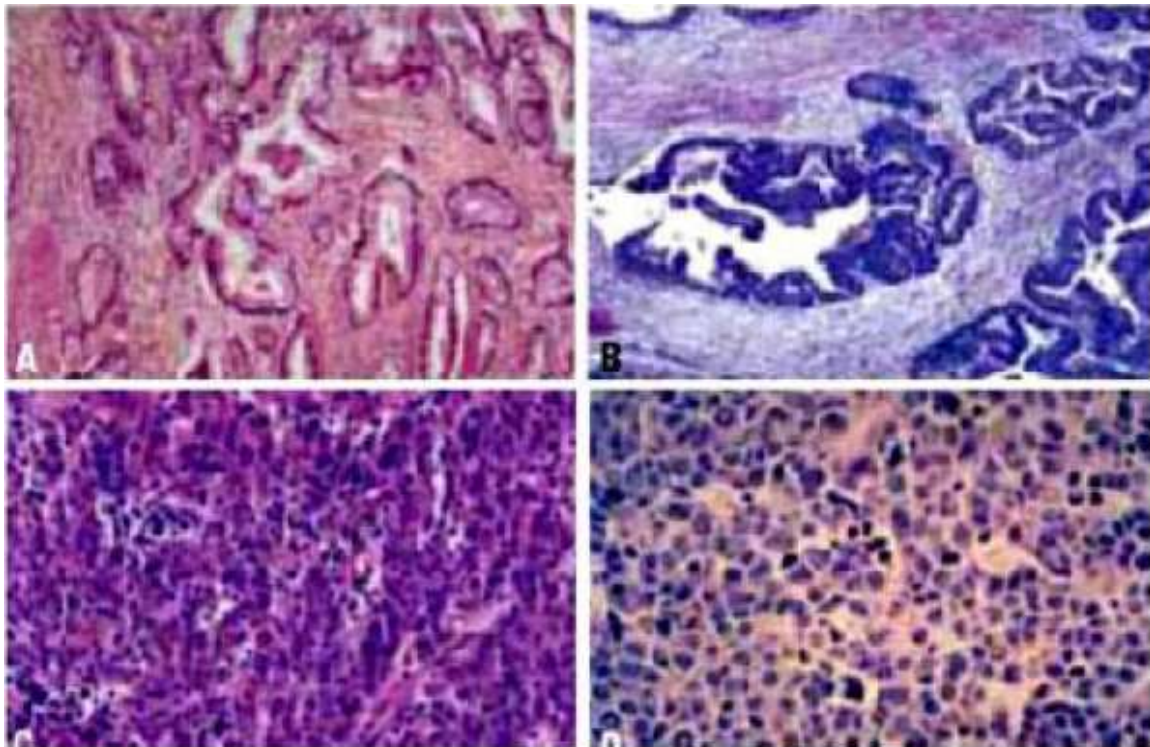
### II.1. Adénocarcinome Lieberkhunien

Histologiquement, l'adénocarcinome « Lieberkühnien » est défini comme un cancer développé aux dépens de l'épithélium de la muqueuse colorectale, cet épithélium s'invagine pour former les glandes de Lieberkuhn. Les ADK sont de structure tubulaire, acineuse ou papillaire ayant envahi la sous-muqueuse à travers la *muscularis mucosa* (OMS, 2019).

Selon le degré de différenciation des tumeurs et le degré de mucosécrétion, on distingue 3 classes d'adénocarcinomes :

- **Adénocarcinome bien différencié (A) 75%** : le plus fréquent, ayant une structure glandulaire formée de cellules cylindriques, avec une sécrétion conservée ou diminuée et un stroma fibrovasculaire.
- **Adénocarcinome moyennement différencié (B) 10%** : comporte des tubes glandulaires, irréguliers et des mitoses fréquentes des massifs cellulaires pleins avec une polarité cellulaire absente.

- **Adénocarcinome peu ou indifférencié (C, D) 5%** : c'est un type histologique de structure glandulaire rare, avec de très nombreuses mitoses.



**Figure 7.** Les stades de différenciation des adénocarcinomes colorectaux.

(Hamilton et *al* ; 2000).

## II.2. Les formes histologiques particulières

### a. Adénocarcinome colloïdal ou mucineux

Décrit pour la première fois par Parham en 1923, c'est le sous type le plus fréquent, il représente 17% des adénocarcinomes colorectaux. Il est défini par la présence d'un matériel mucoïde extracellulaire représentant plus de 50% de la surface tumorale.

Histologiquement, il se caractérise par de larges plages de mucus contenant soit des tubes glandulaires, soit des amas ou des travées cellulaires et des cellules isolées en bague à chaton. Il répond mal aux traitements systémiques en stade métastatique (Symonds et *al*, 1976 ; Nozoe et *al*, 2000).

### **b. Carcinome à cellules en bague à chaton**

Appelé aussi carcinome à cellules isolées ou indépendantes. Il représente moins de 1% des cancers primitifs colorectaux. Ces cellules reforment une vacuole de mucus intracytoplasmique poussant le noyau en périphérie.

La tumeur infiltre la paroi, épargnant relativement la muqueuse et donnant un aspect de linite. Cette forme est plus marquée au niveau de la sous-muqueuse et de la séreuse, elle est reconnue comme un facteur indépendant de mauvais pronostic (Kakar et *al* ; 2005).

### **c. Carcinome médullaire**

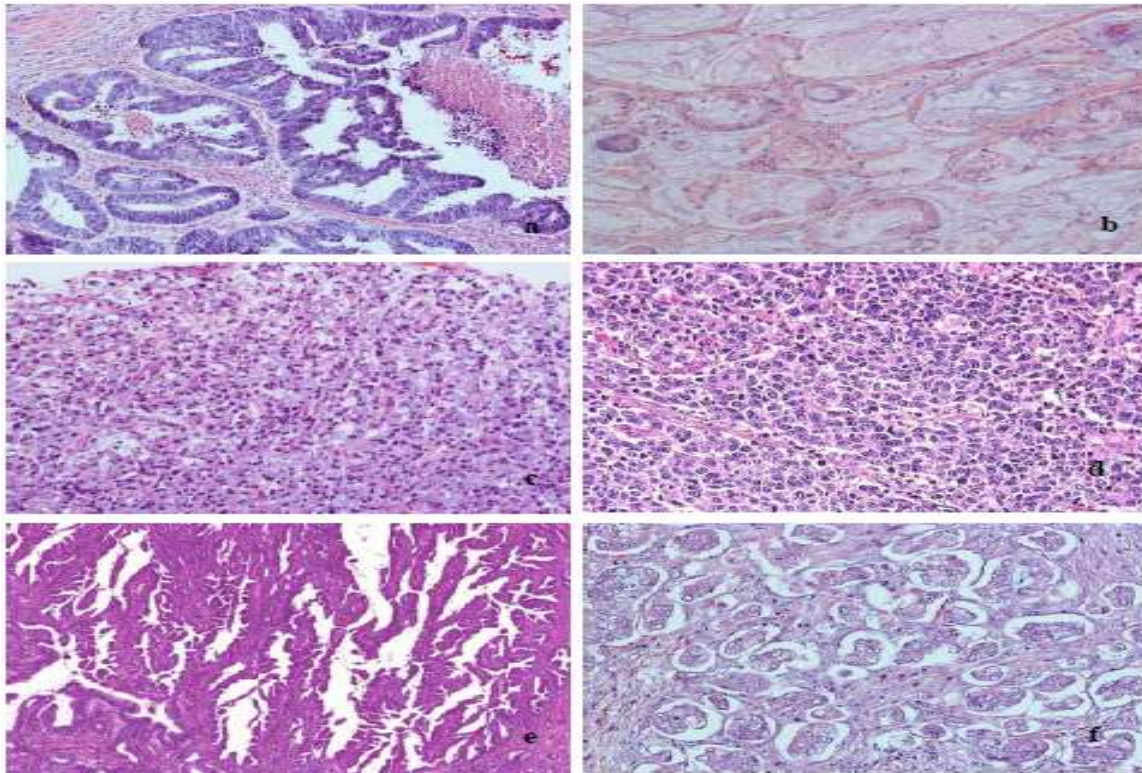
Il s'agit d'un type histologique rare, qui ne montre aucune différenciation particulière, et sur le plan morphologique, il est caractérisé par des nucléoles proéminents, noyau vésiculeux et un cytoplasme éosinophile et par un aspect organoïde pseudo-endocrine de cellules monomorphes. Cette forme est fréquemment associée à une MSI (Lanza et *al* ; 1999).

### **d. Adénocarcinome festonné**

Entité récemment décrite, ce type histologique est caractérisé par une architecture festonnée ou étoilée qui représente 5.5% des CCR, il se développe sur des polypes hyperplasiques et dont les cellules tumorales présentent un ratio nucléo-cytoplasmique bas, son pronostic est mauvais lorsqu'il est de phénotype MSI (-) (Rosenberg et *al* ; 2007).

### **e. Adénocarcinome micropapillaire**

Variante rare, sous forme de petites grappes de cellules tumorales, et de mauvais pronostic (Hu et *al.*, 2009 ; Lino Set *al.*, 2012).



**Figure 8.** Types histologiques : a) ADK Lieberkhunien ; b) ADK mucineux ; c) Carcinome à cellules isolées ; d) Carcinome médullaire ; e) ADK festonné ; f) Carcinome microcapillaire.

### III. Epidémiologie du cancer colorectal

#### III.1. Dans le monde

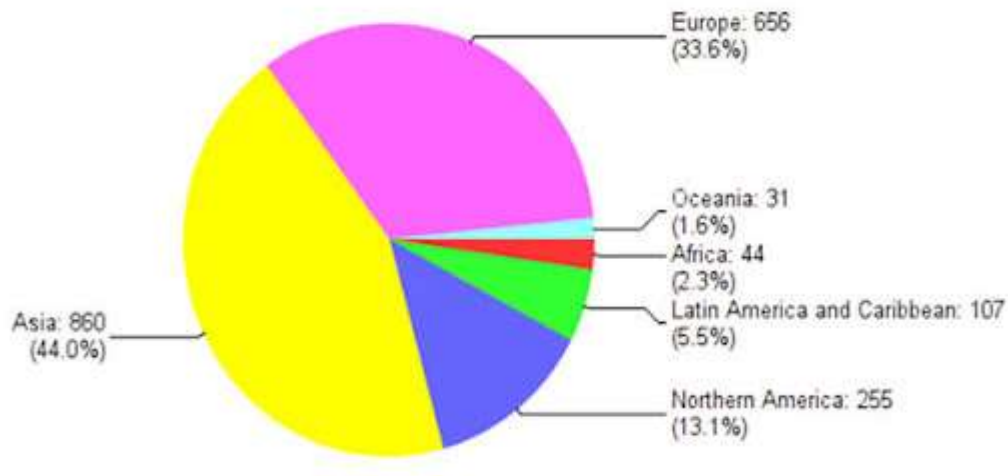
Le cancer colorectal est le troisième cancer de par sa prévalence et sa mortalité, il serait la cause d'environ 694000 décès en 2012, ce qui représente 8.5% des décès par cancers (Bray et al. 2013 ; Ferlay et al. 2015).

Chez l'homme, il est en troisième position des cancers les plus fréquents après les cancers de la prostate et du poumon (Boyle, 2005).

Chez la femme, c'est le deuxième cancer le plus fréquent après le cancer du sein (Boyle, 2005).

Le cancer colorectal touche principalement les individus de 65 ans ou plus (près de 85% des cas) (Ballinger, 2007). Cependant, depuis 2008, on observe une plus forte incidence chez les individus de moins de 50 ans (Zimmer, 2019).

Dans un cinquième des cas de cancers colorectaux, on retrouve un antécédent familial, même si les formes héréditaires restent assez rares et représentent moins de 5% des cas (Lynch, 2009).



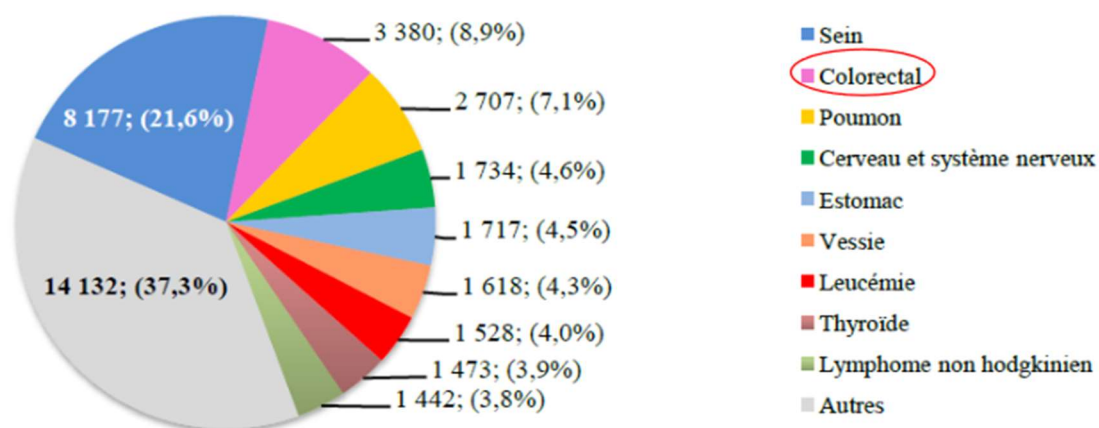
**Figure 9.** Incidence du cancer colorectal dans le monde (Global Cancer Observatory, 2012).

Il a été observé que les pays les plus développés présentent un risque de cancer colorectal beaucoup plus élevé que les pays pauvres, cela laisse penser que le mode de vie, l'alimentation, et d'autres facteurs jouent un rôle assez important dans ce type de cancer (OMS, 2009).

### III.2. En Algérie

Il y aurait en Algérie environ 3380 cas de cancers colorectaux par an avec un taux de mortalité de 2016 par an (GLOBOCAN 2012), il représentait en 2012 plus de 10% des cancers en Algérie (OMS, 2014).

Chez la femme, il est classé en deuxième position après le cancer du sein chez la femme et le cancer du poumon chez l'homme (GLOBOCAN 2012).



**Figure 10.** Incidence des cancers en Algérie (GLOBOCAN 2012).

## IV. Facteurs de risque du cancer colorectal

Plusieurs études ont démontré que l'âge, le mode de vie, l'alimentation, l'activité physique, la surcharge pondérale, le tabagisme, et l'alcool, sont fortement liés à l'incidence du cancer colorectal (Potter et *al.* 1993).

### IV.1. L'âge

Les cancers colorectaux sont assez rares avant 50 ans et la plupart surviennent après l'âge de 65 ans, le risque augmente significativement et progressivement à partir de 50 ans et l'âge moyen du diagnostic des cancers colorectaux est de 70 ans (Chute et *al.*, 1991).

### IV.2. L'activité physique

Il a été démontré que le risque de développer un cancer colorectal était étroitement lié à la sédentarité, il est connu que la pratique régulière d'une activité physique réduirait le risque de cancers en général et du cancer colorectal en particulier, notamment par l'amélioration du transit intestinal, ce qui diminue le temps passé par les selles dans le côlon. (Kushi et *al.* 2012).

### IV.3. Le tabagisme

La fumée de cigarette contient de nombreux agents carcinogènes susceptibles de causer des cancers comme : les hydrocarbures polycycliques, les nitrosamines, et les amines hétérocycliques qui augmentent le risque d'apparition de polypes intestinaux qui sont des lésions précancéreuses et qui aboutissent dans une grande majorité des cas à des CCR (Potter, 1999).

Par ailleurs, plusieurs études ont prouvé le lien étroit entre la fumée de cigarette et l'incidence des CCR (Winder et *al.*, 1967 ; Slattery et *al.*, 1990 ; Ghadirian et *al.*, 1998 ; Yang et *al.*, 2016).

### IV.4. L'alcool

Des études ont démontré que la consommation fréquente voire quotidienne d'alcool et notamment de bière augmenterait grandement le risque de CCR (Potter et *al.* 1993).

### IV.5. L'obésité

Il a été récemment démontré que les personnes ayant un IMC élevé étaient plus exposées au risque de cancers (Ben Sahra et *al.*, 2008). Le CCR n'échappe pas à cette règle étant donné

qu'un bon nombre de personnes diagnostiquées étaient obèses ou en surpoids, le risque est d'autant plus élevé chez les hommes que chez les femmes (Chen et *al.*, 2012).

#### **IV.6. L'alimentation**

Plusieurs études montrent que l'alimentation joue un grand rôle dans le risque de développer un CCR (De Verdier et *al.*, 1992), comme le grignotage qui est souvent associé à un risque élevé ; cela pourrait s'expliquer par l'hyperproduction d'insuline due aux repas répétés ou par la surproduction d'acides biliaires à chaque processus de digestion (Shoff et *al.*, 1997). Toutefois, certains aliments pourraient avoir différents effets :

##### **a. Les viandes**

Des études menées en Amérique du Nord mis en évidence le lien entre la surconsommation de viande rouge et le risque accru de CCR (WCRF, 1997). Cela pourrait s'expliquer par les agents conservateurs contenus dans des produits de type charcuterie comme les nitrites qui, une fois transformés en dialkylnitrosamines, deviennent des agents carcinogènes (Sugimura, 2000 ; Norat et *al.*, 2001 ; Dellavalle et *al.*, 2014 ; Aykan, 2015).

D'autres études mentionnent l'implication de la réaction de Maillard dans l'augmentation du risque de CCR lié à la consommation de viandes cuites à haute température comme les grillades ou les fritures (Probst-Hensch et *al.*, 1997 ; Sinha et *al.*, 1999 ; Le Marchand et *al.*, 2001). La réaction de Maillard aboutit à la production d'amines hétérocycliques qui, une fois métabolisés par le foie, deviennent des agents carcinogènes (Jägerstad et *al.*, 1983 ; Norat et *al.*, 2001).

##### **b. Sucres et sucres raffinés**

Le lien entre la consommation de glucides et l'augmentation du risque de CCR a été démontré, cela concerne surtout les glucides ayant un index glycémique élevé (WCRF, 1997).

##### **c. Les graisses**

Il a été observé que les régions du monde à forte consommation de graisses animales avaient l'incidence la plus élevée en ce qui concerne le cancer colorectal, ces régions sont l'Europe et l'Amérique du Nord, la graisse de poisson n'est pas concernée (Howe et *al.*, 1997).

#### **d. Les produits laitiers**

Des études ont démontré que les produits laitiers faisaient baisser le risque de CCR et cela grâce aux éléments présents dans le lait comme la vitamine D, le calcium, les sphingolipides, l'acide butyrique, les probiotiques, etc. (Pufulete, 2008 ; Parviz, 2009).

#### **e. Les fruits et légumes**

Une étude a mis en évidence entre la consommation régulière de fruits et légumes et la diminution du risque de CCR d'au moins 10% (Riboli et Norat, 2003 ; Kunzman *et al.*, 2016).

#### **f. Omégas 3**

Les Omégas 3 contribuent à diminuer les maladies inflammatoires du colon (Song *et al.*, 2014), une alimentation riche en Omégas 3 est donc associée à une baisse du risque de CCR comme dans les pays asiatiques où la consommation de poisson est très fréquente et où l'incidence du CCR est la plus basse (Geelen *et al.*, 2007).

#### **g. Les oligoéléments**

Lors de la consommation de viande rouge, le fer présent dans lumière intestinale pourrait jouer un rôle dans l'apparition de CCR comme les montrent certaines études (McGlynn *et al.*, 1995). Ceci par son rôle dans le processus de formation de radicaux libres (Réaction de Fenton) qui, en se liant à d'autres atomes, peuvent traverser les membranes cellulaires et endommager l'ADN, causant ainsi des mutations (Wurzelmann, 1996).

Selon diverses études, les folates contenus dans les légumes font nettement baisser le risque de CCR (Giovannucci *et al.*, 1995 ; WCRF, 1997 ; Baron *et al.*, 1998 ; Giovannucci *et al.*, 1998 ; SU *et al.*, 2000 ; Terry *et al.*, 2002). La vitamine D possède des propriétés antinéoplasiques (Gabriel, 1996) et le calcium alimentaire est associé à l'inhibition de la carcinogénèse colorectale (Huncharek *et al.*, 2009 ; John *et al.*, 2015).

Des études ont démontré qu'un apport élevé en Sélénium aidait à réduire le risque de CCR par ses propriétés anticancérigènes (Kuipers *et al.*, 2015).

## V. Diagnostic du cancer colorectal

- **Les signes principaux** (Bedouin et *al.*, 1983 ; Elias et *al.*, 1994).
- Les troubles du transit intestinal : constipation d'apparition récente, une diarrhée ou une alternance diarrhée/constipation.
- Les hémorragies à types melaenas « cancer du côlon droit » et de rectorragie indolore, isolée pour les localisations basses.
- Les douleurs abdominales : c'est un signe très fréquent, à type colique typiques ou à types de tension ou de gêne.
- **Les autres signes**
  - Une anémie ferriprive.
  - Altération de l'état général : il s'agit de signes moins caractéristiques tels que des douleurs pelviennes ou périnéales, ou de troubles urinaires.

### V.1. Mesure des marqueurs tumoraux

Elle consiste en un dosage des substances glycoprotéiques produites par les cellules cancéreuses telles que : ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire) et le CA 19-9 (Antigène Carbohydate 19-9) (FNCLCC ; 1998).

Le dosage de l'ACE a un intérêt dans la détection des récives et pour les métastases hépatiques. Le principal but actuel du dosage préopératoire est d'avoir une valeur de référence pour la surveillance (FNCLCC ; 1998).

### V.2. Classification et stades de progression des carcinomes coliques

#### V.2.1. Classification TNM (Brierley et *al.*, 2017)

La classification utilisée actuellement pour décrire l'étendue de nombreuses tumeurs est celle proposée par l'AJCC et l'UICC (8<sup>ème</sup> édition, 2017). C'est la classification TNM qui permet aux cliniciens et scientifiques d'établir un protocole thérapeutique le plus adapté pour le patient diagnostiqué. Cette classification prend en compte 3 critères anatomiques principaux :

- a. La taille de la tumeur primitive.
- b. Le nombre de ganglions lymphatiques régionaux.
- c. Les métastases ou la propagation du cancer vers une partie de l'organisme.

- **Tumeur primitive (T)**

**T0** : pas de tumeur primitive.

**Tis** : carcinome in situ (intra-épithéliale ou intra-muqueuse).

**T1** : atteinte de la sous muqueuse.

**T2** : atteinte de musculature.

**T3** : atteinte de sous-séreuse ou du tissu péri colique ou péri-rectal non péritonisé.

**T4a** : pénétration du péritoine viscéral.

**T4b** : envahissement d'un organe de voisinage.

- **Ganglions régionaux (N)**

**N0** : pas de métastase ganglionnaire régionale.

**N1** : métastase dans 1-3 ganglion lymphatique régional.

**N1a** : un ganglion envahi.

**N1b** : 2-3 ganglions envahis.

**N1c** : dépôts tumoraux qualifiés de « satellites », dans la sous-séreuse, ou dans le mésorectum, sans le tissu ganglionnaire identifié.

**N2** : Métastase dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux.

**N2a** : 4-6 ganglions envahis.

**N2b >7** : ganglions envahis.

Si le nombre de ganglions est de moins de 12 ganglions, le patient est classé **Nx**.

- **Métastases (M)**

**M x** : métastases à distance inconnu.

**M0** : absence de métastases à distance.

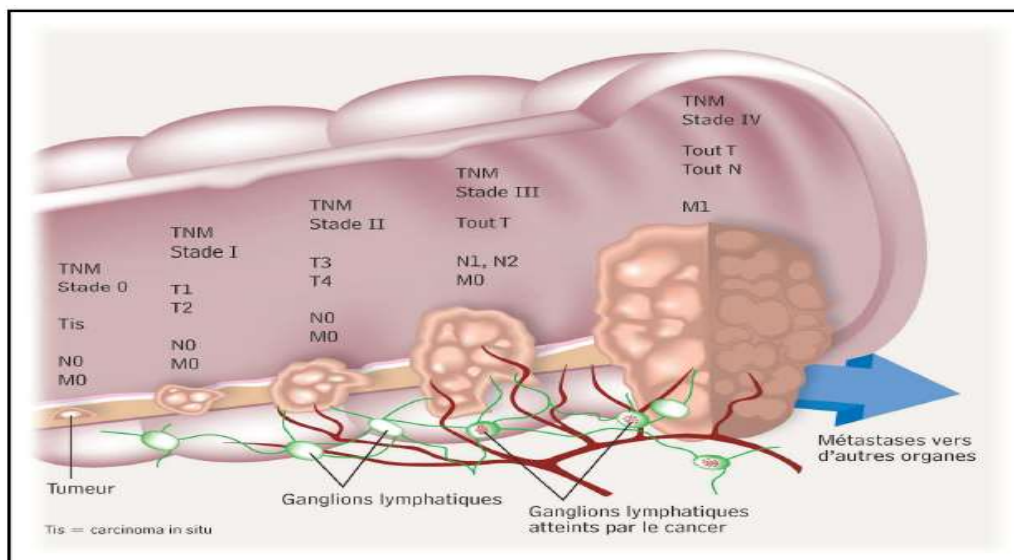
**M 1** : présence de métastase à distance.

### V.2.2. Classification en stades (Amin et al ; 2017).

Les différentes combinaisons histopronostiques TNM sont regroupées en cinq stades :

**Tableau I.** Stades selon la 8ème édition TNM (AJCC /UICC) (Margaux 2019).

STADE	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Quel que soit T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	
Stade IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	
	T1, T2	N2b	
Stade IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	
	T4b	N1, N2	
Stade IVA	Quel que soit T	Quel que soit N	M1a
Stade IVB	Quel que soit T	Quel que soit N	M1b



**Figure 11.** Schéma montrant les cinq stades par lesquels peut passer un cancer colorectal (ACCC ; 2008).

## VI. Traitements du cancer colorectal

Selon le stade du CCR, son emplacement, et son type histologique, on peut avoir recours à différents traitements, palliatifs ou curatifs, selon le but visé :

### VI.1. La chirurgie

La chirurgie correspond à une résection colique, appelée « Colectomie », qui consiste à retirer la zone du colon touchée avec une marge de sécurité de 5 cm autour de la tumeur (Garnier et Delamare, 1972).

Dans le cas où la tumeur a envahi les ganglions ou tissus voisins du colon, la chirurgie est accompagnée d'une chimiothérapie dite « adjuvante ». S'il y a des métastases, deux chirurgies sont réalisées, une pour la tumeur primitive et l'autre pour les métastases, avec un traitement chimiothérapeutique entre les deux (INCa, 2010).

### VI.2. La chimiothérapie

La chimiothérapie peut être prescrite à tous les stades du CCR à l'exception du cancer *in situ*. Elle est prescrite après une chirurgie dans le but de limiter les risques de récurrence, dans ce cas, elle est dite adjuvante (Carol et Oncolie, 2009).

Dans le cas d'un CCR métastatique, elle est prescrite soit avant l'opération (néoadjuvante) afin de la faciliter, soit en traitement principal lorsque cette dernière n'est pas engageable, on parle alors de chimiothérapie palliative (Carol et Oncolie, 2009).

Comme tous traitements médicamenteux, elle peut causer des effets secondaires.

### VI.3. La radiothérapie

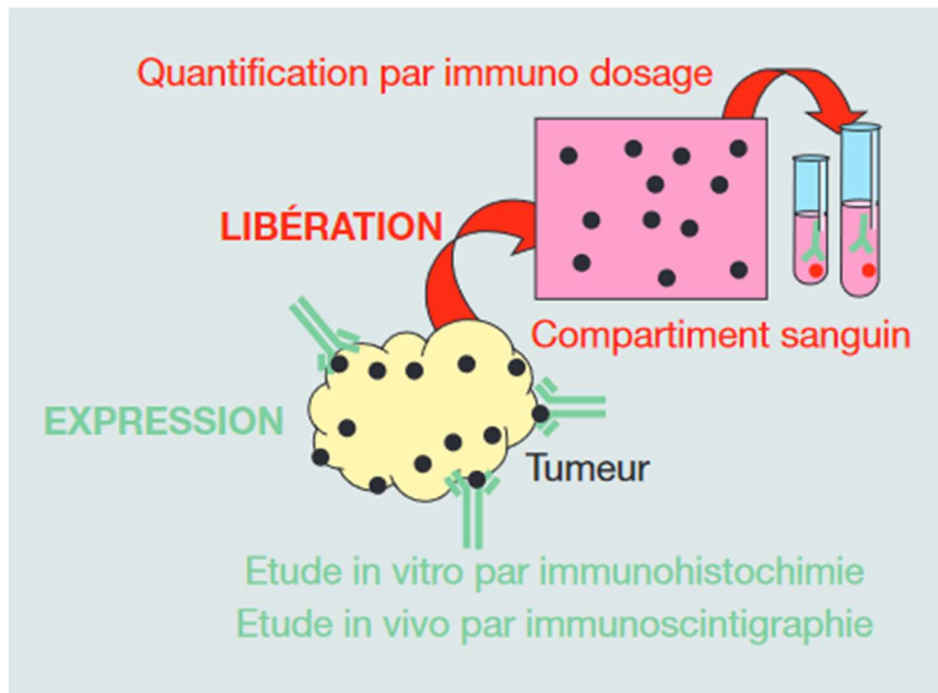
Utilisée pour le cancer du rectum, la radiothérapie consiste à irradier la tumeur par des rayonnements afin de détruire les cellules cancéreuses et freiner la progression tumorale tout en épargnant les tissus sains, on parle de traitement locorégional (Parente, 2010).

## ***Chapitre III***

### ***Généralités sur les marqueurs tumoraux***

## I. Le concept de marqueurs tumoraux

Un marqueur tumoral est une molécule exprimée en cas de tumeur soit en étant sécrétée par les cellules saines en réponse à la tumeur, soit par les cellules tumorales elles-mêmes (INCa, 2014). Ils peuvent être des protéines/peptides, des enzymes ou encore des antigènes présents à la surface des cellules cancéreuses et qui sont par la suite libérés dans les liquides biologiques comme le sang, les urines, le liquide céphalo-rachidien, permettant ainsi leur dosage (exemple de l'ACE (Lalla et Alaoui, 2009).



**Figure 12.** Caractéristiques d'un marqueur tumoral (Riendinger et *al.*, 2003).

Le marqueur tumoral parfait est décrit ainsi (Lalla et Alaoui, 2009) :

- Possède une concentration qui reflète l'étendue de la masse tumorale et son agressivité ;
- Spécifique à un type tumoral ;
- Être produit par le tissu tumoral ;
- Facilement détectable même à de petites concentrations ;
- Être systématiquement produit lors du développement de tumeurs.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun marqueurs répondant à ces critères, mis à part la  $\beta$ -hCG (Lalla et Alaoui, 2009). Certains marqueurs sont toujours présents dans l'organisme à de faibles concentrations, cependant, une augmentation de ces dernières pourrait témoigner de la

présence d'une tumeur, comme de la présence d'autres pathologies bénignes (Lalla et Alaoui, 2009 ; Guennouni, 2014).

Il existe deux notions fondamentales à propos d'un marqueur tumoral : la sensibilité et la spécificité (Guennouni, 2014).

La sensibilité correspond au pourcentage de patients ayant un résultat positif par rapport à une valeur seuil (valeur à partir de laquelle la concentration en marqueurs tumoraux est considérée comme anormale) chez des patients atteints de cancer (Hadjarab et Bouzid, 2019).

$$\text{Sensibilité (\%)} = \frac{\text{Vrais positifs}}{\text{Vrais positifs} + \text{Faux négatifs}} \times 100$$

**Equation 1.** Sensibilité d'un marqueur tumoral (Guennouni, 2014).

La spécificité, quant à elle, est définie par le pourcentage de résultats négatifs par rapport à une valeur seuil dans une population saine (Hadjarab et Bouzid, 2019).

$$\text{Spécificité (\%)} = \frac{\text{Vrais négatifs}}{\text{Vrais négatifs} + \text{Faux positifs}} \times 100$$

**Equation 2.** Spécificité d'un marqueur tumoral (Guennouni, 2014).

L'ACE et le CA19-9 sont les deux marqueurs les plus dosés dans les cas de cancer colorectal (Riedinger et *al.*, 2005).

## II. Classifications des marqueurs tumoraux

### II.1. L'antigène Carcino-Embryonnaire ACE

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), décrit pour la première fois par GOLD et Freedman en 1965 (Gold et Freedman, 1965), il est synthétisé essentiellement par le tube digestif du fœtus durant les 6 mois de gestation. L'ACE est une glycoprotéine monocaténaire de haut poids moléculaire d'environ 180 KDa, faisant partie de la famille des immunoglobulines composée en moyenne de 45% de protéines et de 55% d'hydrates de carbone et d'une valeur normale comprise entre 3 et 5 µg/l (13). Ce marqueur est utilisé dans la surveillance des cancers du côlon, sein et de l'ovaire et également dans l'adhésion cellulaire, l'apoptose et les mécanismes immunitaires (Eche, 1965 ; Gauchez, Brandi ; 2005 ; Riedinger, 2010). Certaines pathologies bénignes peuvent s'accompagner de taux élevés de l'ACE tels que les pancréatites, les hépatites, la cirrhose alcoolique et le tabagisme.

### II.2. Les antigènes carbohydratés

Ce sont des antigènes reconnus par des immunoglobulines monoclonales : CA19-9, CA50, CA242 et CA 72-4.

#### II.2.1. Le CA19-9 ou GICA (Gastro-Intestinal Carbohydrate Antigen)

L'antigène carbohydrate 19-9 (CA 19-9), décrit pour la première fois en 1979 par Koprowski à Philadelphie (Koprowski et al ; 1979), c'est un antigène circulant de type mucine, de haut poids moléculaire (200 à 800 KDa), portant de manière répétitive un épitope carbohydraté, pentasaccharidesialylé de structure proche à celle du groupe sanguin Lewis (Magnani et al ; 1982). Reconnu spécifiquement par l'anticorps monoclonal anti-CA19-958, obtenu à partir de cellules d'une lignée d'adénocarcinome colique humain. Il est synthétisé par des cellules du pancréas, des canaux biliaires, mais également par l'épithélium gastrique, colique et salivaire (Atkinson et al., 1982 ; Arends et al., 1983). Parmi ses fonctions cellulaires, le CA19-9 constitue un ligand pour la molécule endothéliale d'adhésion leucocytaire (E-sélectine). Cet antigène permet également l'adhésion des cellules malignes à l'endothélium vasculaire et la dissémination hématogène des cellules exprimant cet antigène. En pathologie néoplasique, le taux de CA19-9 est non seulement utile dans le suivi des tumeurs du tractus gastro-intestinal (pancréas, estomac et le côlon), mais aussi dans les cancers des voies biliaires et les cystadénocarcinomes mucineux de l'ovaire, il peut être élevé en cas d'hépatocarcinome, mais aussi dans la cirrhose et l'hépatite virale.

**II.2.2. L'antigène carbohydate CA50**

C'est un marqueur tumoral similaire au CA19-9, isolé après immunisation par des cellules d'adénocarcinomes colorectaux humains, il existe dans la membrane cellulaire lié à une glycoprotéine et un ganglioside. Cet anticorps monoclonal reconnaît deux structures carbohydratées différentes : sialosyl-lewis à ganglioside et sialosyl-lacto-N-tétraosylcéramide. Son intérêt réside exclusivement dans l'établissement du pronostic et dans le suivi thérapeutique des cancers du pancréas et les cancers coliques (Palsson et *al* ; 1997).

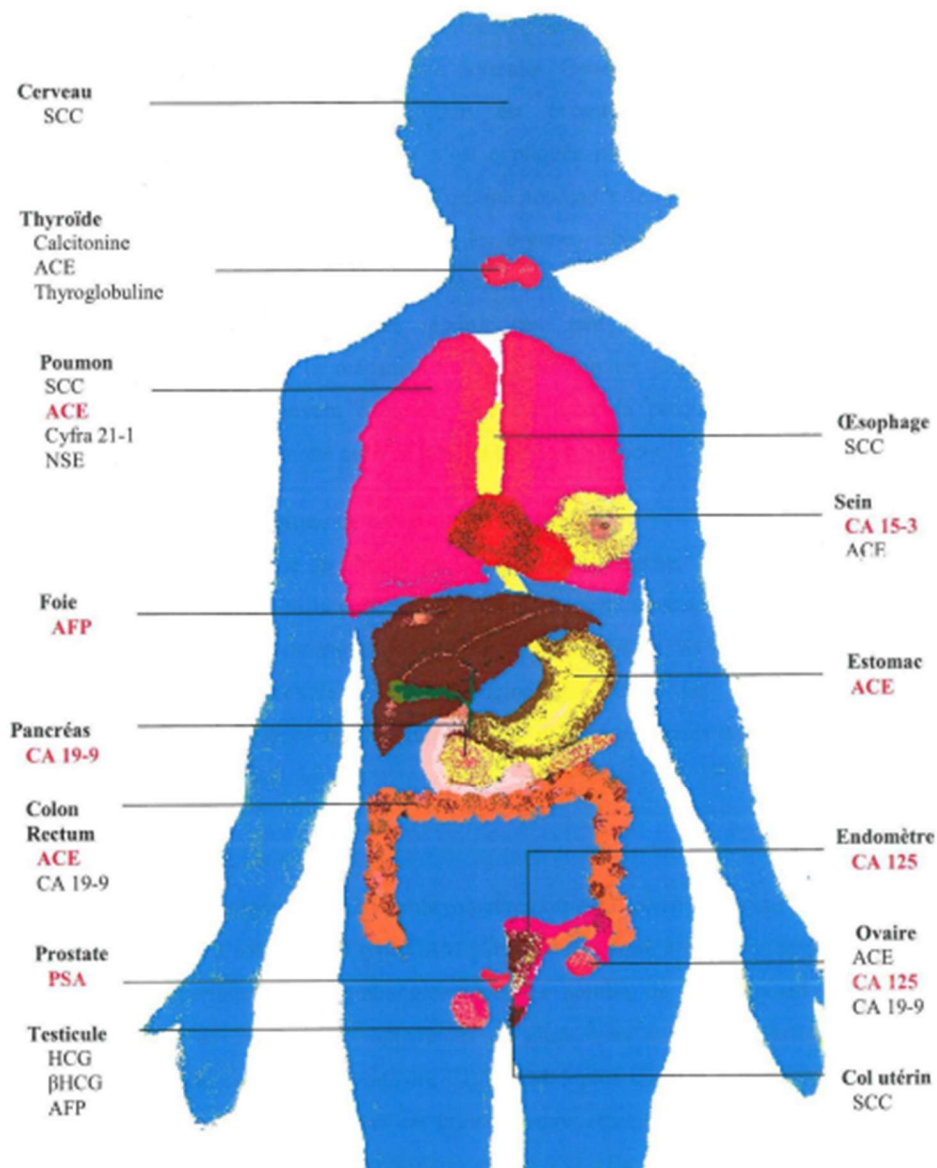
**II.2.3. L'antigène carbohydate CA242**

Le CA242 est un épitope glucidique sialylaté associé aux adénocarcinomes et au risque métastatique induit par la sélectine électronique (Haglund et *al*, 1994), ayant une spécificité supérieure à celle de CA19-9. Il semble être un outil pour le diagnostic du cancer du pancréas (Bai et *al* ; 2005).

**II.2.4. L'antigène carbohydate CA72-4**

Le CA72-4 appelé aussi *tumor associated glycoprotein (TAG-72)*, est une glycoprotéine présente dans de nombreux adénocarcinomes incluant le colon, l'estomac, l'ovaire, le sein, l'endomètre et le cancer du poumon. Il est également présent dans les liquides physiologiques sous la forme d'une mucine sialylée. Le TAG-72 est utilisé comme un marqueur tumoral pour l'évaluation pronostique et la surveillance thérapeutique des adénocarcinomes de l'estomac et les tumeurs mucineuses de l'ovaire, ainsi dans des liquides de ponction dont il représente un bon marqueur de malignité (Riedinger et *al* ; 2005).

## III. Localisations tissulaires et fonctions cellulaires



**Figure 13.** Différentes localisations des marqueurs tumoraux (Lalla et Alaoui, 2009).

Comme le montre la figure 17, un seul marqueur tumoral peut être produit par plusieurs tissus (Lalla et Allaoui, 2009).

Les deux marqueurs ACE et CA19-9 sont tous deux produits dans le colon et le rectum, ils peuvent donc jouer un rôle important dans la croissance tumorale au sein de ces organes (FNCLCC).

### III.1. L'antigène carcino-embryonnaire (ACE)

L'ACE, décrit pour la première fois par Gold et Freedman, est normalement exprimé chez le fœtus au cours des six premiers mois de la gestation et faiblement exprimé par les cellules du tube digestif chez l'adulte (Gold et Freedman, 1965). Il est de nature glycoprotéique et fait partie de la superfamille des immunoglobulines, il joue un rôle dans l'adhésion et la reconnaissance cellulaires (Landi, 2004).

L'ACE est principalement produit par les cellules du tube digestif, en effet, il peut être retrouvé sur le pôle apical des cellules épithéliales, mais en cas de CCR, il est surexprimé et peut être retrouvé sur toute la surface de la cellule (Landi, 2004).

Il a été clairement démontré que l'ACE est impliqué dans la cancérogenèse colique et la dissémination métastatique (Eche et *al.*, 2001), en effet, l'expression anormale de ce marqueur est un précurseur précoce des CCR (Thompson et *al.*, 1997).

Une étude sur des souris a mis en évidence le lien direct entre la surproduction d'ACE par des cellules de CCR et leur potentiel métastatique et tumorigène (Tibbetts et *al.*, 1993), l'inhibition de ce même marqueur par des anticorps anti-ACE fait baisser l'incidence des métastases (Hashino et *al.*, 1994) et au contraire, sa transfection induit un phénotype métastatique (Grimm et Johnson, 1995).

Plusieurs paramètres peuvent influencer les taux d'ACE et doivent donc être pris en compte lors du dosage et l'interprétation des résultats (Desbene et Guillard, 2013).

**Tableau II.** Facteurs influençant le taux d'ACE (Desbene et Guillard, 2013).

Facteur	Influence sur le taux d'ACE
Sexe	Les taux d'ACE sont plus élevés chez l'homme que chez la femme.
Age	Le taux d'ACE tend à s'élever avec l'âge.
Tabagisme	Le tabagisme fait augmenter les taux d'ACE avec une corrélation entre le taux d'ACE et l'intensité du tabagisme.
La grossesse	Le taux d'ACE est nettement plus élevé durant les deux premiers mois de grossesse.

<u>Pathologies respiratoires</u>
Infections pulmonaires
Emphysème
Pleurésie Tabagisme
<u>Pathologies digestives</u>
Pancréatites
Tumeurs bénignes du côlon (polypes bénins : 20 %)
Colite ulcéreuse
Maladie de Crohn
<u>Pathologies hépatiques</u>
Hépatites aiguës et chroniques
Cirrhose du foie
Éthylisme chronique
<u>Autres pathologies</u>
Lésions inflammatoires aiguës, chroniques
Insuffisance rénale Endométrioses

**Figure 14.** Pathologies bénignes pouvant être accompagnées d'une augmentation du taux d'ACE (Desbene et Guillaud, 2013).

### III.2. L'antigène carbohydre 19-9 (CA19-9)

L'antigène carbohydre CA19-9, aussi appelé GIGA, est un antigène polysaccharidique identifié pour la première fois par Koprowski grâce à l'anticorps monoclonal 1116-NS 19.9 obtenu à partir de souris immunisées avec une lignée cellulaire d'adénocarcinome colique humain (Koprowski et al., 1979). L'anticorps 1116-NS 19-9 reconnaît le CA 19-9 via un épitope sialylé fixé sur un antigène membranaire monosialoganglioside de structure proche de celle de l'antigène du groupe sanguin Lewis (Eche et al., 2001). Le CA19-9 est codé par les gènes MUC1 et MUC2 (Guennouni, 2014).

Les sujets au phénotype Lewis négatif (Lewis<sup>a-b-</sup>) sont incapables de synthétiser cet antigène et les taux sériques restent donc nuls, cette catégorie représente environ 7-10% de la population mondiale (Itzkowitz et Kim, 1986).

Le CA19-9 est un ligand de la E-selectine ELAM1 qui est une molécule d'adhésion leucocytaire présente sur les cellules endothéliales activées par les cytokines (Eche et al., 2001). En cas de CCR, le CA19-9 permet l'adhésion des cellules cancéreuses à l'endothélium vasculaire et leur dissémination via la circulation sanguine (Takada et al., 1993 ; Bellet et al.,

1997). Il existe une forte corrélation entre son expression tissulaire (mesurée par immunohistochimie) et la gravité du pronostic des CCR (Shimono *et al.*, 1994).

Il est fréquent d'observer une augmentation du taux de CA19-9 en cas d'adénocarcinomes digestifs (Gauchez et Brandi, 2005), mais plusieurs pathologies bénignes peuvent également influencer ce taux comme la cirrhose ou la pancréatite aigüe et chronique (Bernardeau-Mozer et Chaussade, 2003).

#### **IV. Les limites d'utilisation des marqueurs tumoraux**

La majorité des marqueurs tumoraux fournissent des informations qui sont généralement très utiles dans le suivi que dans le diagnostic ou le dépistage du cancer, mais aucun n'est spécifique d'une tumeur en particulier. Voici certaines limites des marqueurs tumoraux qui peuvent être utiles (Gupta *et al.*, 2003) :

- Certaines marqueurs tumoraux peuvent être élevés chez des personnes atteintes d'une affection ou d'une maladie non cancéreuse.
- De nombreux marqueurs tumoraux sont spécifiques à un type particulier de cancer, tandis que d'autre peuvent être observés dans plusieurs types de cancers.
- De nombreuses conditions médicales peuvent conduire à une élévation de marqueurs tumoraux. On peut citer, le tabagisme, les maladies inflammatoires digestives, grossesse, etc.
- Il existe des marqueurs tumoraux comme l'ACE et l'AFP qui peuvent être élevés dans certaines pathologies bénignes, comme en cas d'hépatite virale ou de cirrhose.

# ***CHAPITRE I***

## ***Matériel et méthodes***

**Objectif de l'étude**

Cette étude a été réalisée à l'hôpital Balloua de Tizi Ouzou, au cours d'un stage pratique ayant duré un mois.

- La première étape est une étude des pratiques de dosage des différents marqueurs tumoraux au niveau du laboratoire de biochimie.
- La deuxième étape consiste en une étude épidémiologique rétrospective au niveau du service d'oncologie.

L'étude a été menée dans le but d'évaluer la place des marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de cancers colorectaux.

**I. Population étudiée**

L'étude épidémiologique actuelle a été réalisée sur les dossiers de 82 patients au total (25 femmes et 57 hommes) âgés de 33 à 86 ans, tous admis au service d'oncologie au cours de l'année 2020 pour un cancer colorectal.

**II. Paramètres étudiés**

Les informations concernant chaque patient inclus dans cette étude ont été enregistrées, elles englobent :

Le nom et prénom, l'âge, le sexe, l'origine, le siège tumoral, le stade, le type histologique, la présence de ganglions et de métastases, les dosages des marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 tout au long du suivi, les traitements qu'ils soient chirurgicaux ou chimiothérapeutiques, leur efficacité et la présence ou non de récidives.

**III. Matériel d'étude**

La grille de prescriptions comporte les données suivantes :

- L'état civil.
- Service demandeur.
- Médecin prescripteur.
- Type de marqueur tumoral.
- L'organe concerné.
- Le motif de la prescription

- Traitements entrepris.
- Types de traitements.
- Stade du traitement.
- Une case d'observations.

**Centre Hospitalo-Universitaire de Tizi Ouzou**  
**Hopital SIDI BELLOUA - Laboratoire Central**  
**Grille de demande des marqueurs**

Informations concernant le patient	Informations concernant la pathologie	Motif										Diagnostic					Traitement					
		Dépistage		Altération de l'état général								Supposé Prouvé		Surveillance			Chirurgie		Radiothér		Hormono	
Nom et Prénom(s)	Organes	Ovaire TM	Ovaire (kyste, masse)	Sein	testicules	Vessie	Prostate	Rein	Poumon petit Ce	Poumon N P Cell	Foie	Pancréas	Œsophage	Estomac	Sigmoïde	Intestin	Colon	Rctum	Thyroïde	Autre	Résultats	
Age :	ACE																					
N° du Dossier :	CA 19 - 9																					
Adresse :	AFP																					
	PSA totale																					
	PSA libre																					
	CA 15-3																					
	CA 125																					
	β HCG																					
	TCT																					
Informations concernant le Médecin traitant	Nom du médecin					Lieu d'exercice / Service					Date, Cachet et signature											

**Figure 15.** Grille de demande des marqueurs tumoraux.

Pour l'analyse et le traitement des données statistiques, nous avons utilisé le logiciel Excel 2019.

**Tableau III.** Matériel utilisé.

Matériel de prélèvement	Matériel d'analyse
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epicrânienne 20G.</li> <li>- Gants.</li> <li>- Garrot.</li> <li>- Coton, alcool chirurgical à 90° et sparadraps.</li> <li>- Portoir.</li> <li>- Tubes secs.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Centrifugeuse.</li> <li>- Micropipette.</li> <li>- Eppendorf.</li> </ul>

Le dosage des différents marqueurs a été réalisé sur un automate de type *Abbot® Architect ci4100* basé sur la technologie de diagnostic chimiluminescence.



**Figure 16.** Automate *Abbot® Architect ci100*.

#### **IV. Méthode de travail**

Cette partie de notre travail est consacrée au dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 comportant plusieurs étapes.

##### **IV.1. Etape pré-analytique (Prescription)**

Cette étape consiste à la demande d'analyse par un médecin, elle doit être accompagnée des informations suivantes : diagnostic évoqué, traitement en cours ou modification de traitement, pathologies intercurrentes, etc.

**IV.2. Dosage des marqueurs tumoraux**

Le dosage se fait toujours à la demande d'un médecin. Les échantillons de sang prélevés dans des tubes secs sont centrifugés à 4000g pendant 10 minutes, le sérum obtenu est alors récupéré pour être analysé avec un automate *Abbot® Architect ci 4100* par chimiluminescence. Le dosage est directement programmé sur logiciel IKOLAB.

Valeurs normales pour l'ACE : 2.5 – 5 µg/L.

Valeurs normales pour le CA19-9 : ≤ 37 U/ml.

**IV.2.1. Principe de dosage**

L'automate utilisé fonctionne selon une technique de dosage immunologique en sandwich dite CMIA et des protocoles flexibles appelés Chemiflex pour déterminer la présence de marqueurs tumoraux et la quantifier.

La méthode repose sur plusieurs étapes :

- L'échantillon, le diluant ainsi que des microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-substance à doser sont combinés pour former un complexe immun anticorps/antigène.
- Après incubation et lavage, un conjugué anti-substance à doser et marqué à l'Acridinium est ajouté et se lie au complexe immun.
- Après incubation et lavage dans le but d'éliminer les particules non-liées, les solutions de préactivation (peroxyde d'hydrogène 1.32% w/v) et d'activation (Hydroxyde de sodium 0.35N) sont ajoutées. La solution de préactivation sépare l'acridinium du conjugué lié au complexe immun.
- Une réaction d'oxydation se produit au moment où l'acridinium est exposé au peroxyde et à la solution alcaline.
- La réaction chimiluminescente déclenchée sera mesurée par un système optique en Unités relatives de lumière (URL) pour une détermination quantitative des marqueurs à doser.

Il existe une relation directe entre la quantité de marqueur à doser et les URL détectés par le système optique Architect.

**IV.2.2. Réactifs utilisés**

- **Solutions de microparticules :**
  - Pour l'ACE : Microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps monoclonaux anti-ACE, tampon TRIS, stabilisateur de protéines, agents antimicrobiens.
  - Pour CA19-9 : Microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps 1116-NS-19-9 monoclonaux anti-CA19-9, tampon citrate, stabilisateur de protéines, agents antimicrobiens (azide de sodium, ProClin 300).
- **Conjugué à l'acridinium :**
  - Pour l'ACE : anticorps anti-ACE conjugués à l'acridinium, tampon phosphate, stabilisateur de protéines, agents antimicrobiens.
  - Pour CA19-9 : anticorps 1116-NS-19-9 conjugués à l'acridinium, tampon phosphate, stabilisateur de protéines, agents antimicrobiens (azide de sodium, ProClin 300).
- **Diluant manuel :** Solution saline tamponnée au phosphate, agents antimicrobiens.
- **Solution de préactivation :** Peroxyde d'hydrogène à 1.32% (w/v).
- **Solution d'activation :** Hydroxyde de sodium 0.35N.
- **Tampon de lavage :** Solution saline tamponnée au phosphate, agents antimicrobiens.



**Figure 17.** Compartiment des solutions utilisées par l'automate.

**IV.2.3. Protocole de dosage des marqueurs tumoraux**

- Avant de charger les kits de réactifs, vérifier que la solution de microparticules est bien homogénéisée. Pour cela, la retourner pendant 30 min.
- Placer les septums sur les bouteilles de réactifs.
- Mettre les kits de réactifs dans l'appareil *Abbot Architect*.
- Effectuer une calibration si nécessaire.
- Placer les échantillons à analyser.

**• Antigène carcinoembryonnaire**

Si on a plusieurs tubes du même échantillon :

- Le premier tube doit contenir 60 µl.
- Les tubes restants doivent contenir 10 µl chacun.

Si les échantillons passent 3h sur paillasse :

- Le premier tube doit contenir 150 µl.
- Les tubes restants doivent contenir 10 µl chacun.

Le nombre maximal de tubes pour le même échantillon est de 10 tubes.

- Préparer les calibrateurs et les contrôles Architect ACE.
- Les homogénéiser avant utilisation.
- Les volumes recommandés sont : 5 gouttes de calibrateur et 4 gouttes de contrôles.
- Appuyer sur « Lancer » à partir du panneau de contrôle.

Si la concentration des échantillons dépasse 1500 U/ml, ils seront signalés par l'appareil via le code « >1500.00 ». Il faudra donc diluer ces échantillons, par dilution automatique ou manuelle.

**Dilution automatique**

Le système réalise une dilution à 1/10 et les concentrations avant et après dilution sont automatiquement calculées.

**Dilution manuelle**

- On effectue une dilution à 1/10.
- Mettre 20 µl de l'échantillon à diluer dans un tube, ajouter 1980 µl de solution de dilution Architect 7D82-50.

- Entrer le facteur de dilution dans le système à partir du panneau de contrôle. Ce facteur sera utilisé par l'automate afin de calculer la concentration de l'échantillon avant la dilution.

- **CA19-9**

Si on a plusieurs tubes du même échantillon :

- Le premier tube doit contenir 80 µl.
- Les tubes restants doivent contenir 30 µl chacun.

Si les échantillons passent 3h sur paillasse :

- Le premier tube doit contenir 150 µl.
- Les tubes restants doivent contenir 30 µl chacun.

Le nombre maximal de tubes pour le même échantillon est de 10 tubes.

- Préparer les calibrateurs et les contrôles Architect ACE.
- Les homogénéiser avant utilisation.
- Les volumes recommandés sont : 4 gouttes de calibrateur et 4 gouttes de contrôles.
- Appuyer sur « Lancer » à partir du panneau de contrôle.

Si la concentration des échantillons dépasse 1200 U/ml, ils seront signalés par l'appareil via le code « >1200.00 ». Il faudra donc diluer ces échantillons, par dilution automatique ou manuelle.

### **Dilution automatique**

Le système réalise une dilution à 1/10 et les concentrations avant et après dilutions sont automatiquement calculées.

### **Dilution manuelle**

- On effectue une dilution à 1/10.
- Mettre 50 µl de l'échantillon à diluer dans un tube, ajouter 450 µl de solution de dilution Architect 7D82-50.
- Entrer le facteur de dilution dans le système à partir du panneau de contrôle. Ce facteur sera utilisé par l'automate afin de calculer la concentration de l'échantillon avant la dilution.

#### IV.2.4. Limites du protocole

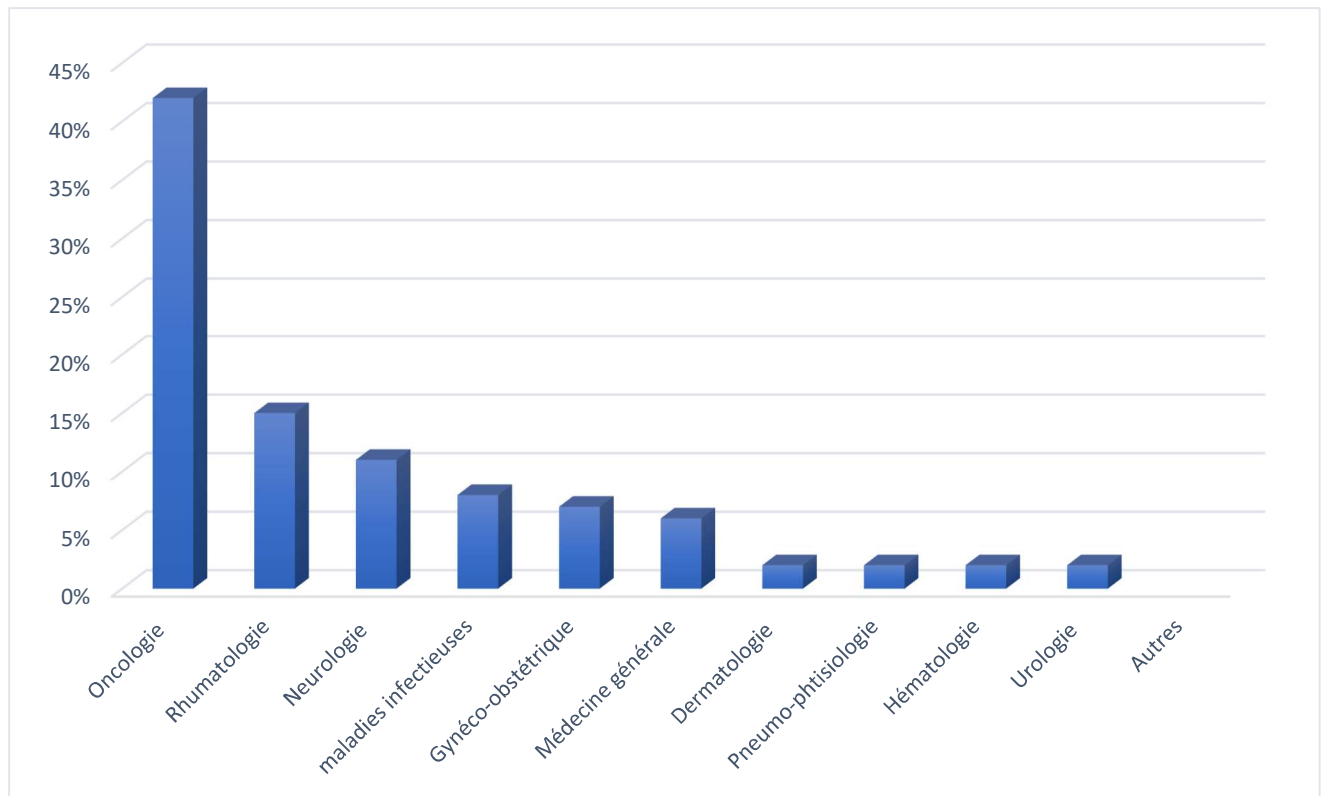
- Etant donné que les réactifs utilisés dans la détection et le dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 contiennent des anticorps issus de l'immunisation de souris, les patients ayant reçu des préparations contenant des immunoglobulines de souris pour le diagnostic et le traitement peuvent développer une réaction immunitaire et donc obtenir de faux résultats. Cela est dû aux interactions entre les anticorps produits et ceux contenus dans les réactifs utilisés.
- Les patients ayant souvent été en contact avec des animaux, notamment des rongeurs, peuvent avoir développé des anticorps hétérophiles qui interagissent avec les anticorps de souris présents dans les réactifs et fausser les résultats.
- Les patients atteints de cancers confirmés possèdent souvent des taux de CA19-9 et d'ACE dans les normes, c'est-à-dire les mêmes valeurs que les patients sains. Les taux de ces marqueurs tumoraux peuvent être élevés chez les fumeurs ou en cas de pathologies bénignes comme la cirrhose, l'hépatite, la pancréatite, et d'autres maladies gastrointestinales. Un taux élevé de CA19-9 ou d'ACE n'est donc pas toujours synonyme de cancer et leur dosage devraient être accompagné d'autres examens cliniques.
- En ce qui concerne le CA19-9, les patients de phénotype Lewis <sup>a-b-</sup> n'expriment pas cet antigène, il est donc impossible de l'utiliser dans le diagnostic ou le suivi.
- Les dosages d'ACE et de CA19-9 devraient toujours être accompagnés de tests et examens cliniques approfondis.

## ***CHAPITRE II***

### ***Résultats et discussion***

## I. Résultats

### 1. La répartition de la demande de dosage des marqueurs tumoraux selon les services

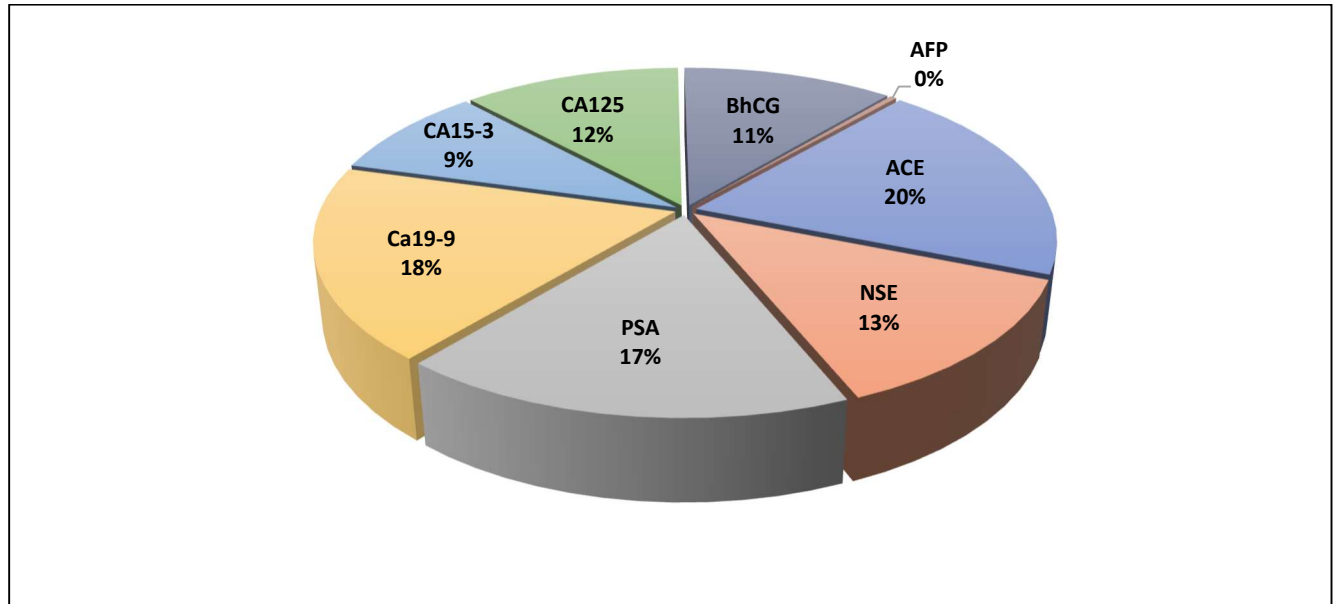


**Figure 18.** Représentation graphique de la répartition des demandes de dosage des marqueurs tumoraux selon les services.

La prescription la plus importante vient donc du service d'oncologie (42%), vient ensuite le service de rhumatologie (15%), de neurologie (11%), suivis d'une demande moins importante au sein des services des maladies infectieuses (8%), de gynécologie (7%) et médecine générale (6%). Les autres services présentent un pourcentage minime (2-3%).

Les demandes de dosage des MT dans d'autres services que celui d'oncologie s'explique par le fait qu'ils soient produits dans diverses pathologies bénignes comme les maladies inflammatoire ou infectieuses.

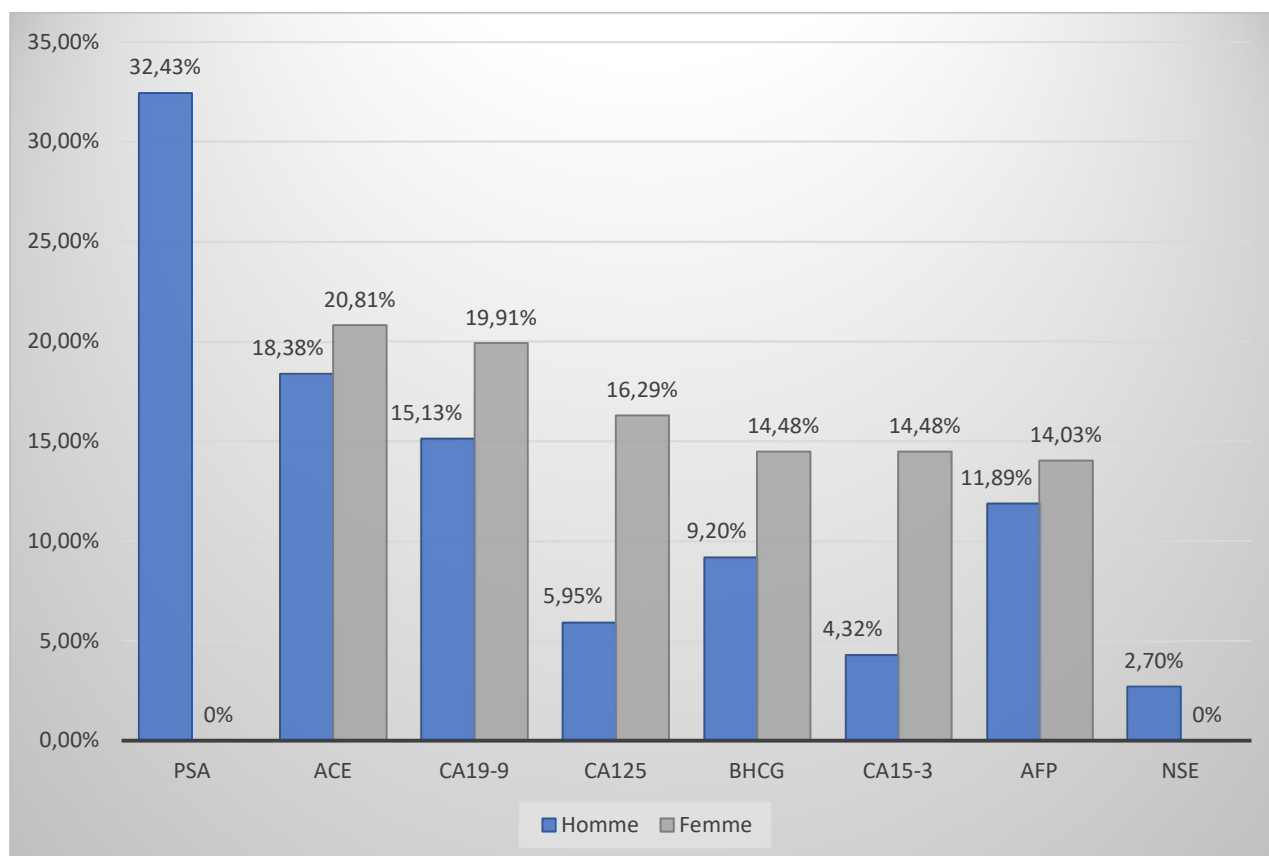
## 2. La répartition des demandes de dosage des marqueurs tumoraux selon le marqueur demandé



**Figure 19.** Représentation graphique de la répartition des demandes selon le marqueur demandé.

L'ACE et le CA19-9 sont les deux marqueurs les plus demandés, et leurs dosages sont souvent demandés de manière simultanée ou même associés à d'autres MT dans le cas d'autres pathologies.

### 3. La répartition des demandes de dosage des marqueurs tumoraux selon le sexe



**Figure 20.** Représentation graphique de la répartition des dosages de marqueurs tumoraux demandés selon le sexe.

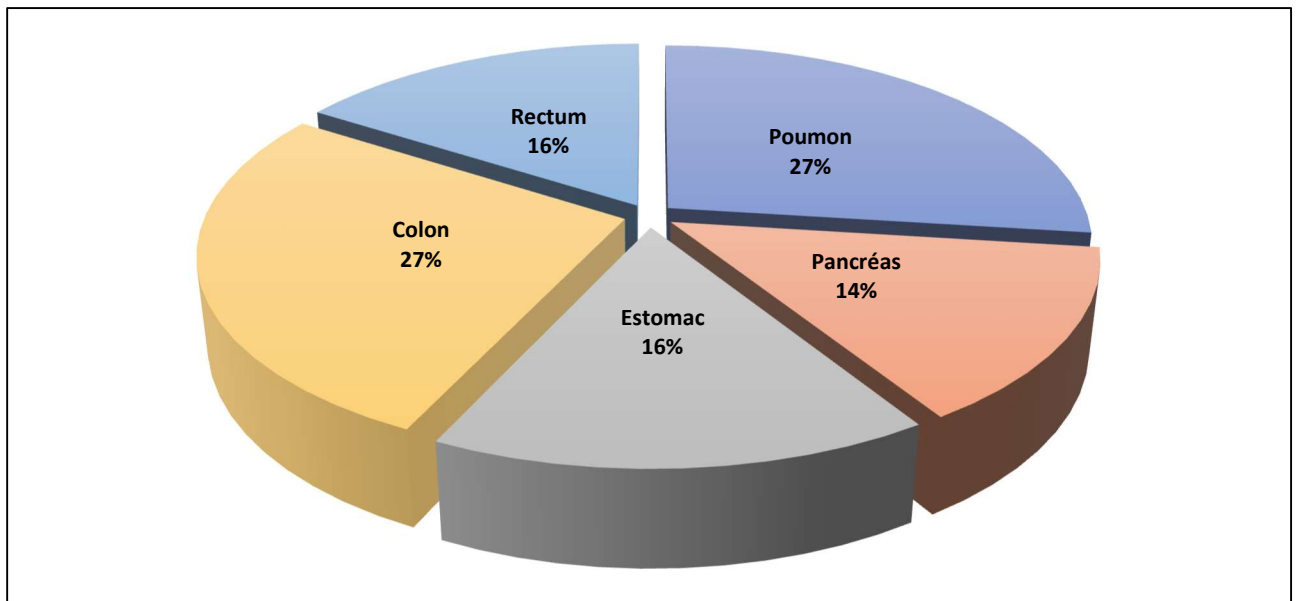
Chez l'homme, les marqueurs les plus demandés sont la PSA, l'ACE et le CA19-9.

En revanche pour la femme, l'ACE, le CA19-9 et le CA-125 sont les trois marqueurs les plus demandés.

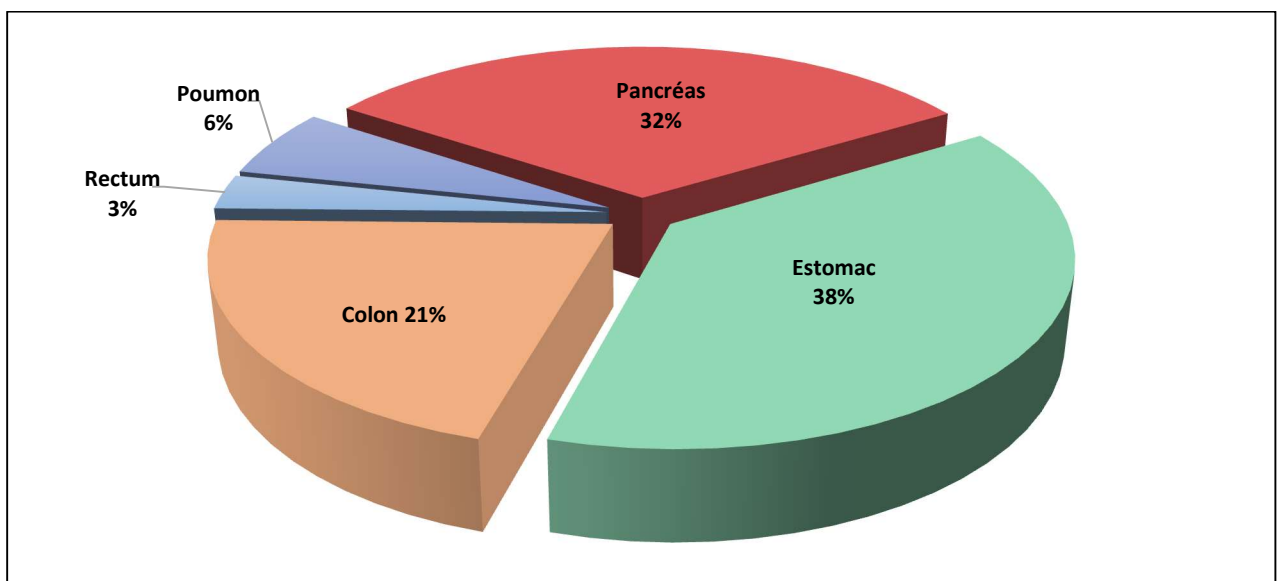
Ces dosages de marqueurs sont demandés seuls ou en association avec d'autres marqueurs.

Cette demande de MT peut être expliquée par leur sécrétion dans des pathologies spécifiques à un sexe, comme le cancer du sein ou de l'ovaire.

#### 4. La répartition des demandes de dosage de CA19-9 et ACE selon la localisation tumorale



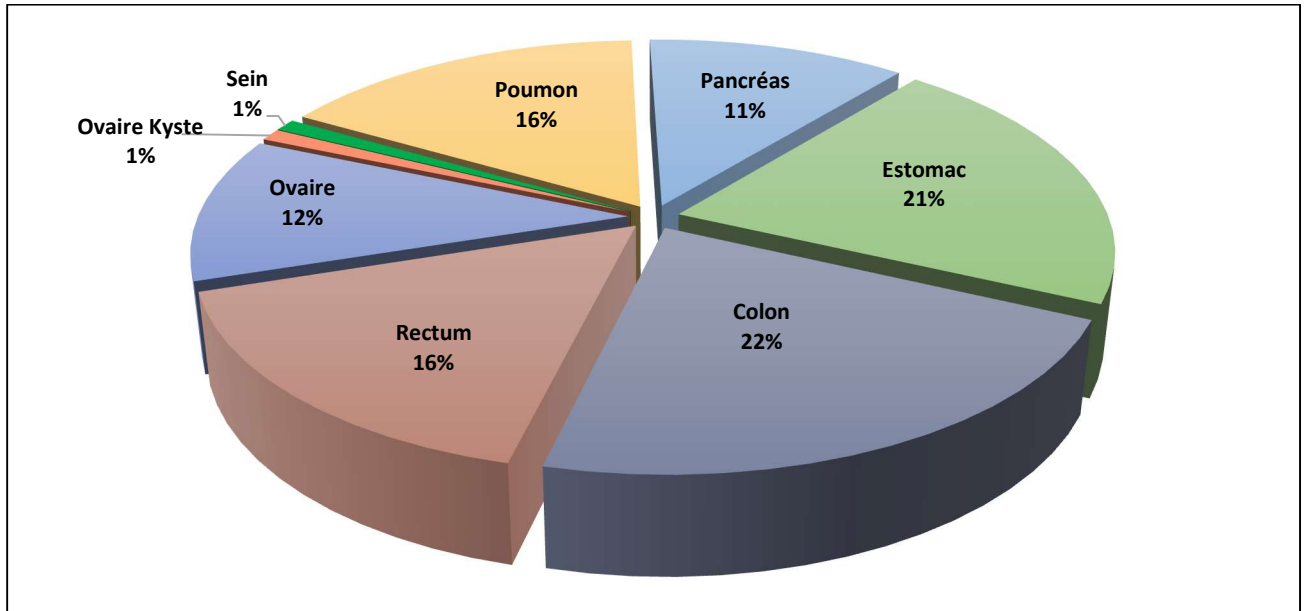
**Figure 21.** Représentation graphique de la répartition des demandes de dosage d'ACE selon l'organe chez l'homme.



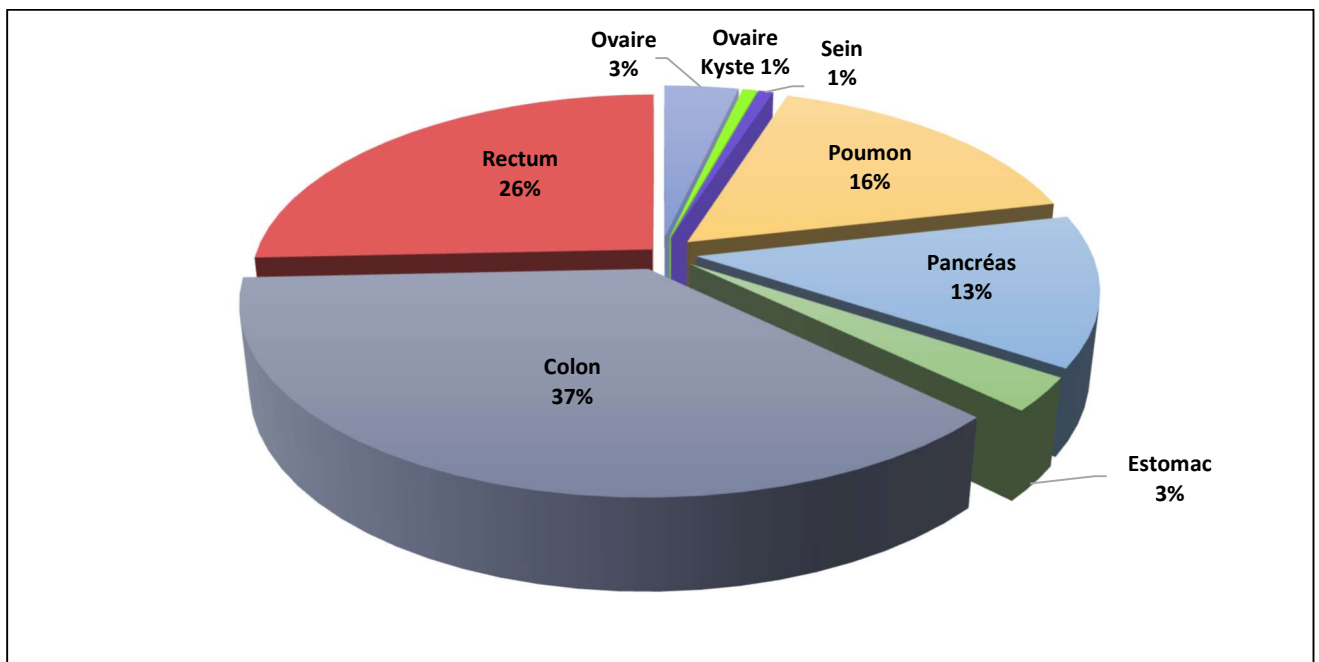
**Figure 22.** Représentation graphique de la répartition des demandes de dosage de CA19-9 selon l'organe chez l'homme.

Chez l'homme, le dosage d'ACE est principalement demandé dans les cancers du côlon et du poumon et celui du CA19-9 est plus fréquent en cas de cancer de l'estomac. Cela est dû au

fait que ces deux MT sont produits avec d'autres molécules en cas de pathologies touchant les organes précités.



**Figure 23.** Représentation graphique de la répartition des demandes de dosage d'ACE selon les organes chez la femme.

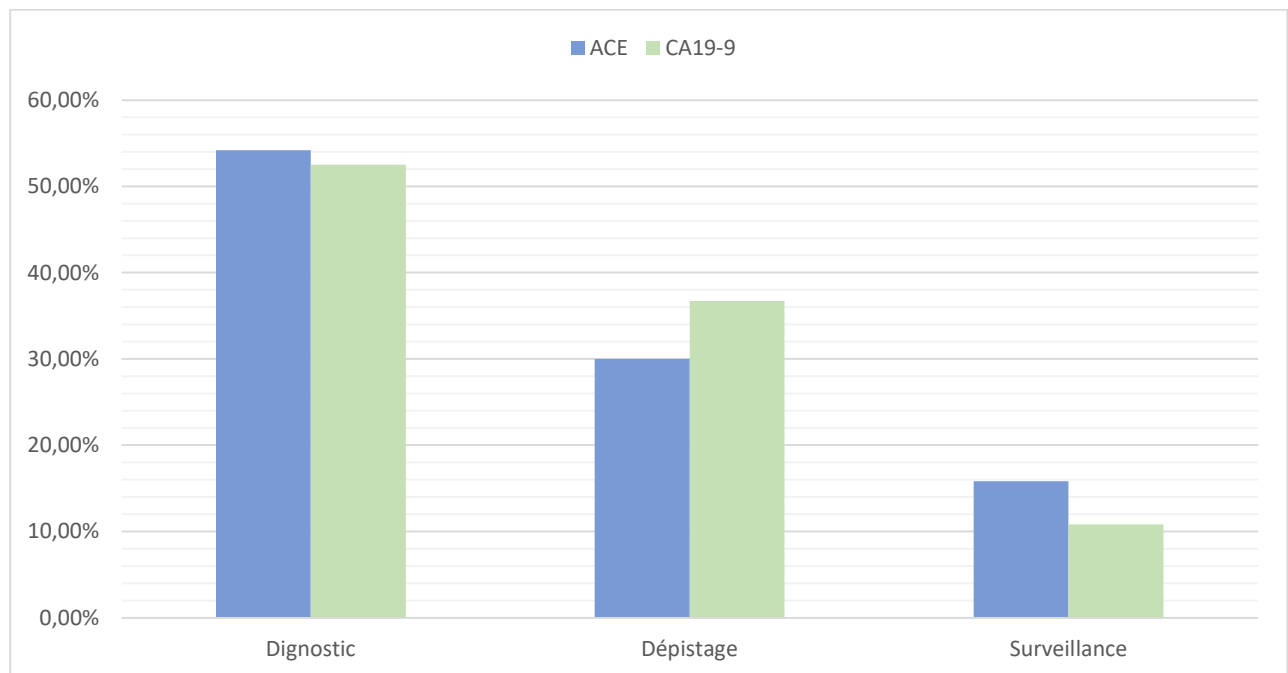


**Figure 24.** Représentation graphique de la répartition des demandes de dosage de CA19-9 selon les organes chez la femme.

Chez la femme en revanche, le dosage d'ACE est plus demandé dans les cancers de l'estomac et du colon. La demande de dosage du CA19-9 est plus demandée en cas de cancer du côlon.

Le dosage de l'ACE est donc très souvent demandé en cas de cancer du côlon, quel que soit le sexe du patient.

### 5. Répartition selon le motif de demande de dosage de l'ACE et du CA19-9



**Figure 25.** Représentation graphique des demandes de dosage de CA19-9 et de l'ACE selon le motif.

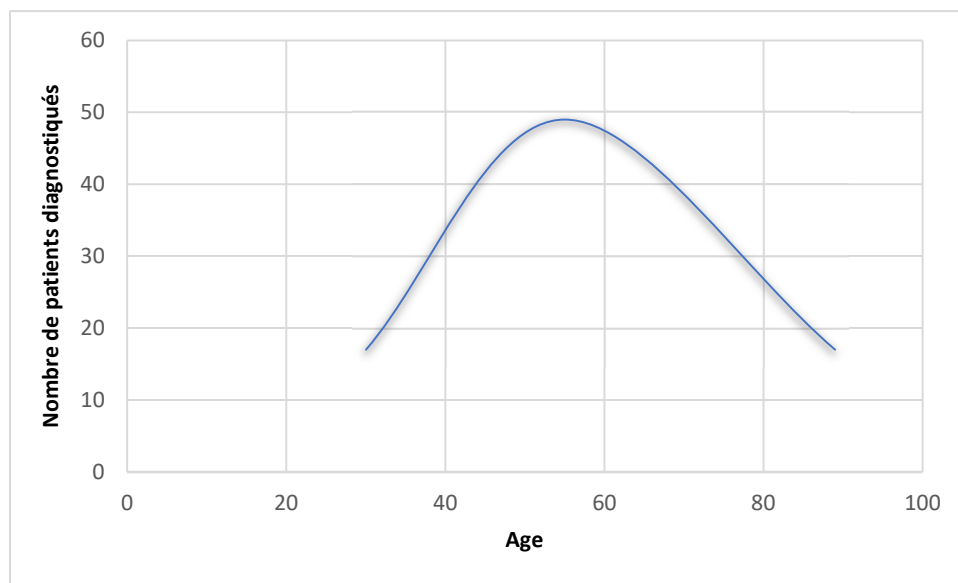
Au niveau de l'hôpital Balloua de Tizi Ouzou, les dosages de marqueurs tumoraux CA19-9 et ACE sont souvent demandés à des fins diagnostiques (54,17% pour l'ACE et 52,5% pour le CA19-9) et de dépistage (30% pour l'ACE et 36,67% pour le CA19-9) et avec un taux nettement plus bas en ce qui concerne le suivi et la surveillance (15,83% pour l'ACE et 10,83% pour le CA19-9).

## 6. Données épidémiologiques

L'étude épidémiologique actuelle a été réalisée sur les dossiers de 82 patients âgés de 33 à 86 ans, tous admis au service d'oncologie au cours de l'année 2020 pour un cancer colorectal.

### 6.1. Âge

Sur les 82 cas de cancer colorectal étudiés, la moyenne d'âge des patients était de 59.11 ans, avec des âges allant de 33 à 86 ans. En les divisant en des groupes d'âges de 20 ans, on obtient la représentation sur la figure 30.



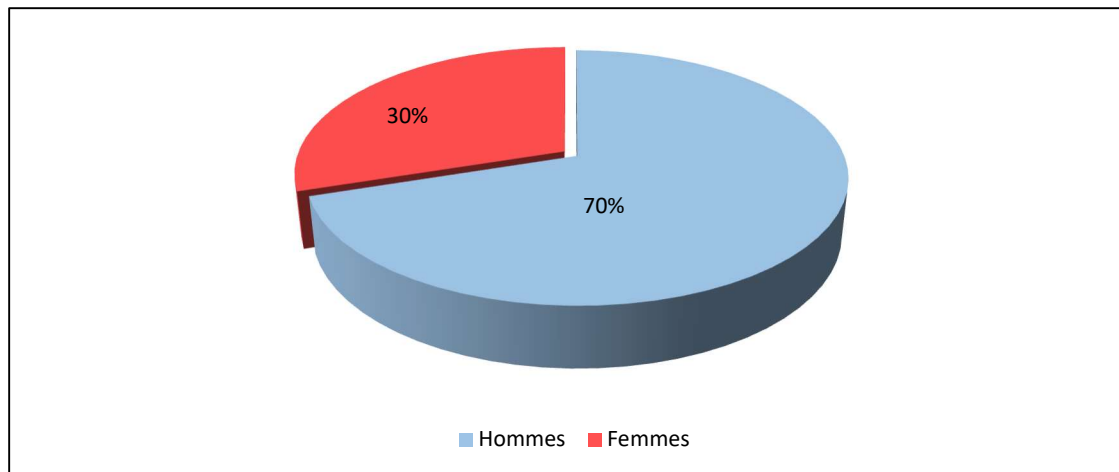
**Figure 26.** Représentation graphique de la distribution de cancer colorectal selon l'âge des patients diagnostiqués.

Nous avons constaté que le taux de CCR augmente de manière flagrante chez les patients âgés de 50 à 69 ans en comparaison avec les autres tranches d'âge. Seulement 6% des patients étaient âgés entre 30 et 39 ans. Cette augmentation de risque de CCR est principalement due à l'apparition de comorbidités avec l'âge ainsi que la forte exposition aux facteurs de risque.

Etant donné que le développement du CCR se fait sur plusieurs années (environ 10 ans), il convient de se faire dépister à la quarantaine.

### 6.2. Le sexe

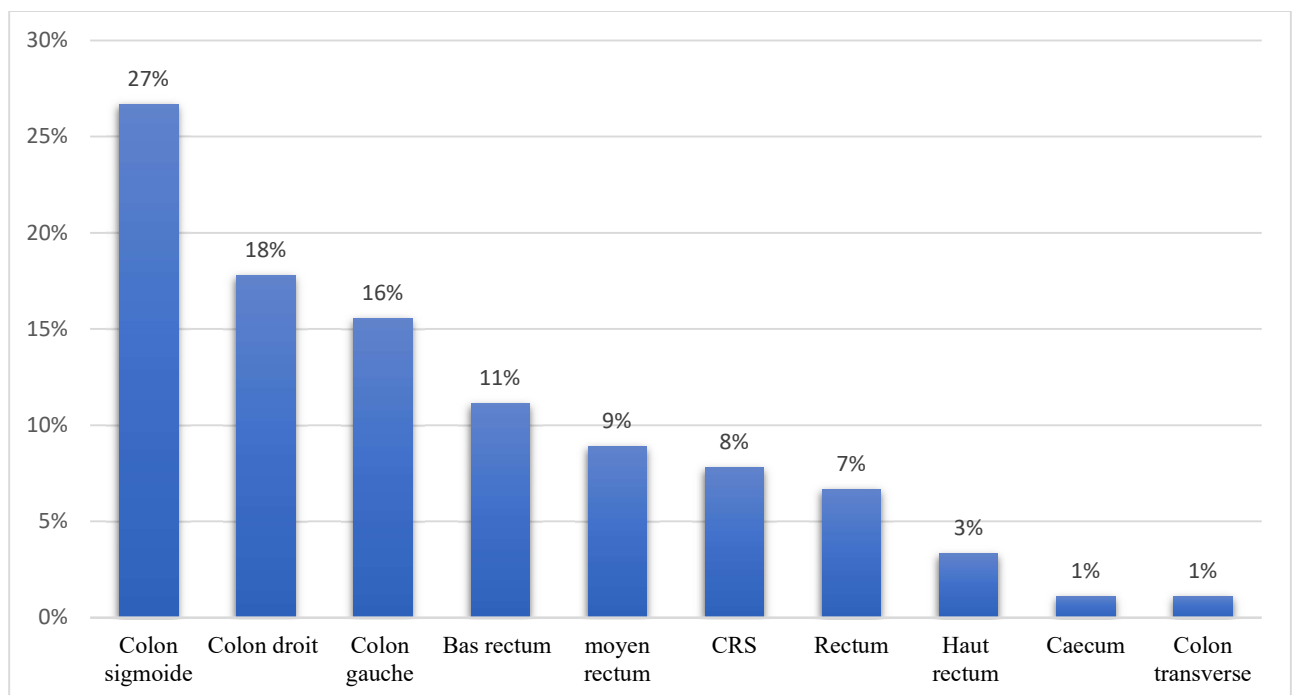
Parmi les 82 patients dont on a étudié les dossiers, 57 étaient des hommes (70%) et 25 étaient des femmes (30%), on remarque donc une grande majorité chez les hommes.



**Figure 27.** Représentation graphique de la répartition des cancers colorectaux selon le sexe.

Cette différence peut être due à une exposition plus importante des hommes aux facteurs de risque du CCR, comme le tabac, l'alcool et la chique en ce qui concerne le style de vie, ou encore les conditions de travail plus rudes (Kushi et *al.* 2012).

### 6.3. Localisation de la tumeur



**Figure 28.** Représentation graphique de la répartition selon la localisation tumorale.

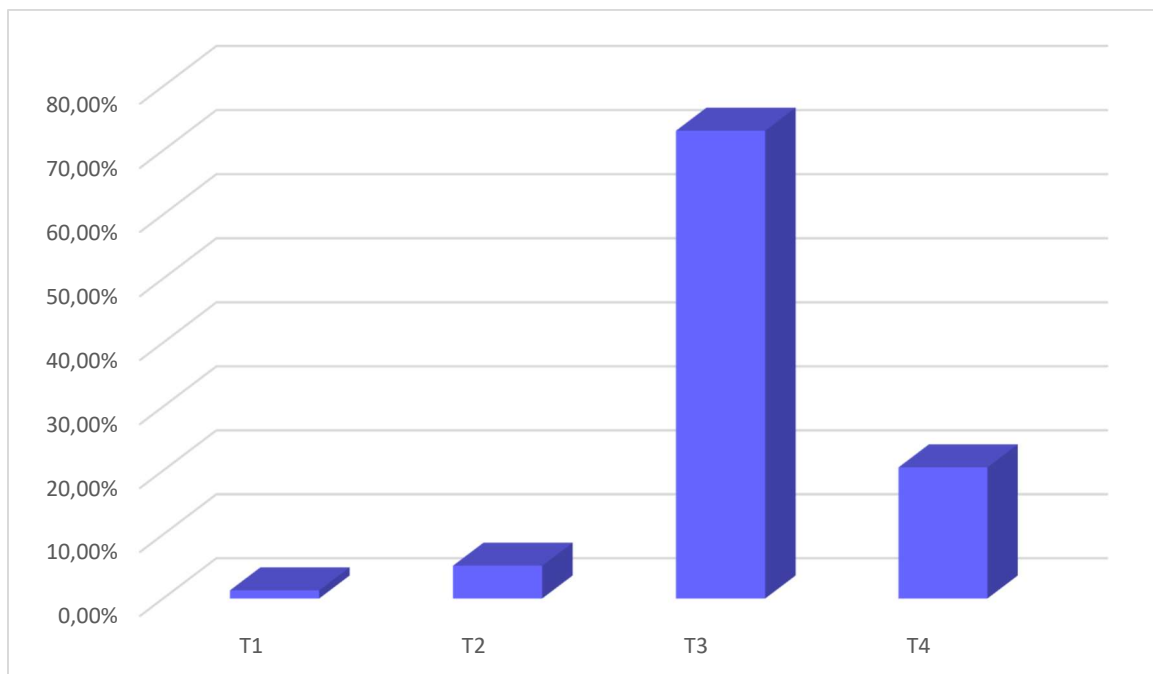
En ce qui concerne les localisations tumorales chez les patients inclus dans l'étude, la plus courante est le colon sigmoïde (27%), suivi du colon droit (18%), du colon gauche (16%), du bas rectum (11%), du moyen rectum (9%) et d'autres localisations moins fréquentes.

Le fait qu'une tumeur soit localisée dans le colon ou le rectum ne signifie pas forcément une nature différente ou une plus grande agressivité tumorale, de même pour les traitements ou les techniques de dépistage et de diagnostic, même s'il existe certaines procédures propres au cancer du rectum.

#### 6.4. Classification TNM

Lors de notre la classification TNM n'est pas réalisée dans tous les dossiers du fait de l'indisponibilité des renseignements complets concernant la présence ou non des métastases.

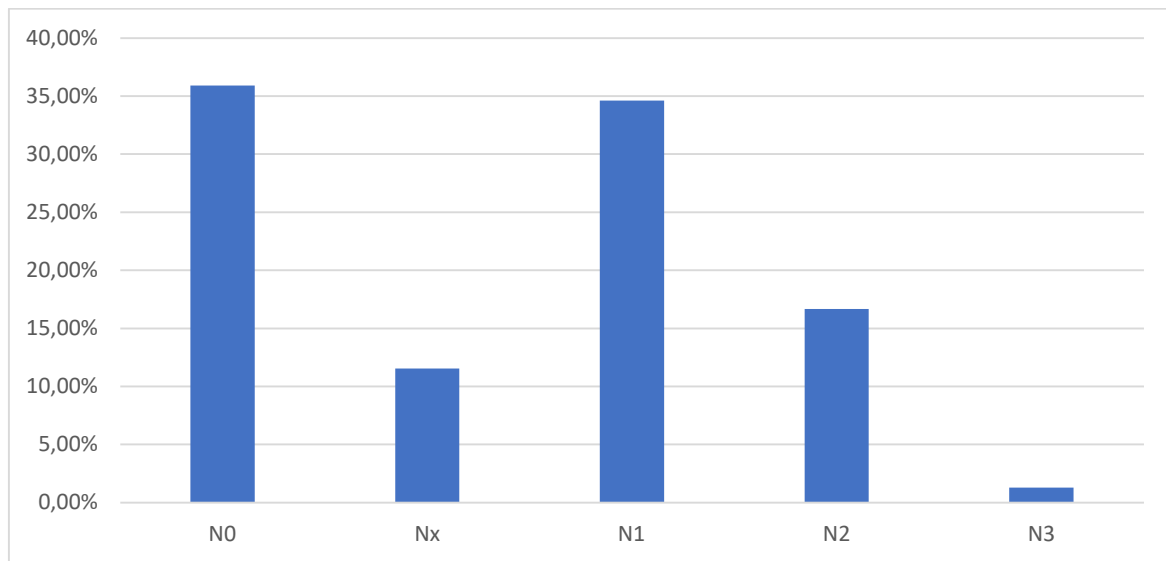
##### 6.4.1. L'extension pariétale T



**Figure 29.** Répartition des tumeurs selon l'extension pariétale T.

La majorité des patients étaient au stade T3 (73%) ou T4 (20.51%) au moment du diagnostic. Cela peut être dû au caractère généraliste des symptômes observés par les patients et qui ne sont pas forcément spécifiques au CCR, ce qui n'incite pas à effectuer des consultations pouvant mener à un diagnostic précoce.

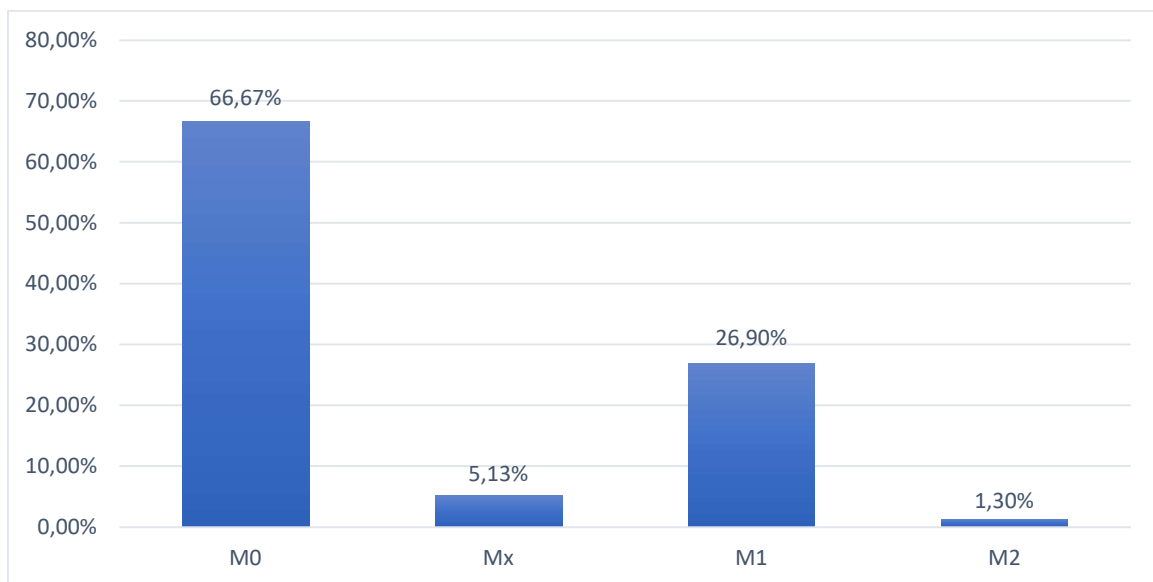
### 6.4.2. Extension pariétale N



**Figure 30.** Répartition des tumeurs selon l'extension pariétale N.

Au moment du diagnostic, 35,90% de nos malades étaient au stade N0, 34,6% d'entre eux étaient au stade N1, 16,67% au stade N2, 1,30% au stade N3, et 11,54% étaient au stade Nx.

### 6.4.3. Extension pariétale M

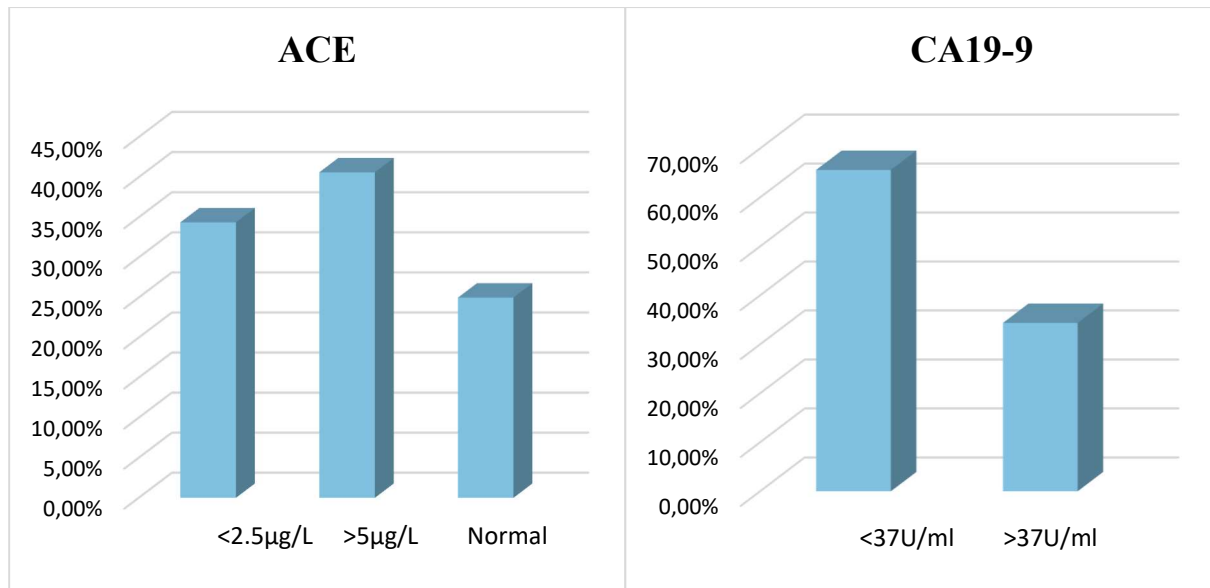


**Figure 31.** Répartition des tumeurs selon l'extension pariétale M.

Dans cette étude, 66,67% des cas étaient non métastatiques et 28,2% présentaient des métastases avérées, parmi elles :

- Des métastases hépatiques (64.52%).
- Des métastases pulmonaires (25.81%).
- Des métastases osseuses (6.45%) et ovariennes (3.22%).
- 

### 6.5. Les marqueurs tumoraux ACE et CA19-9



**Figure 32.** Répartition des valeurs des marqueurs tumoraux parmi les cas de cancer colorectal.

Nos résultats pour le marqueur tumoral ACE ont montré que 25% des patients présentaient des valeurs préopératoires normales, tandis que 34.38% d'entre eux avaient des valeurs inférieures à la norme et 40.62% présentaient des taux élevés.

En ce qui concerne le CA19-9, 65.62% de la population étudiée présentait des valeurs normales tandis que 34.38% avait des valeurs supérieures à la norme.

**Tableau IV.** Taux de réponse au traitement selon le taux d'ACE et CA19-9.

<b>MT</b> / <b>Réponse</b>	<b>Nombre de cas (%)</b>	<b>Taux de réponse favorable au traitement</b>	<b>Taux de réponse défavorable au traitement</b>
<b>Taux normal d'ACE</b>	7.32%	66.67%	33.33%
<b>Taux normal de CA19-9</b>	36.58%	80%	20%
<b>Taux normal d'ACE et CA19-9</b>	56.1%	82.61%	17.39%

Il faut noter que les traitements appliqués aux patients étaient chirurgicaux accompagnés de chimiothérapies.

Les résultats de l'étude ont montré que seulement 7.32% des cas de CCR avaient un taux d'ACE préopératoire normal, 66.67% de ces cas ont montré une réponse favorable au traitement, c'est-à-dire une régression de la tumeur, des métastases, ainsi que l'absence de récurrences sur le long terme, et 33.33% des réponses sont défavorables et traduites par une persistance tumorale après traitement, une présence de récurrences, voire une dégradation de l'état général menant au décès.

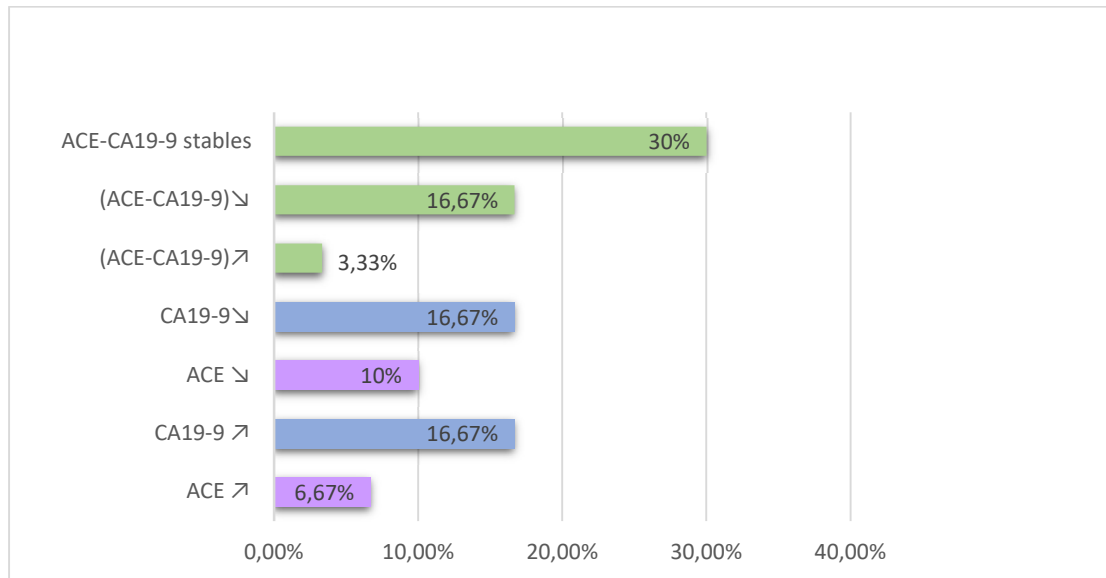
En revanche, le nombre de patients présentant un taux préopératoire normal de CA19-9 était bien plus élevé avec un total de 36.58%, et dans ce cas, 80% d'entre eux ont montré une réponse favorable au traitement et 20% ont au contraire eu une suite défavorable.

En ce qui concerne les cas présentant des taux normaux d'ACE et de CA19-9 simultanément, ils sont de 56.1%, ce qui représente la moitié des cas étudiés. 52.61% d'entre eux ont présenté une réponse favorable au traitement, et 17.39% seulement ont connu une suite défavorable.

Parmi les patients inclus dans l'étude, 40.91% présentaient un taux anormalement élevé d'ACE, 77.78% d'entre eux avaient développé des métastases, pour la plupart des cas hépatiques.

En ce qui concerne le CA19-9, 31.82% des patients avaient des taux plus élevés que la normale et 42.8% avaient développé des métastases hépatiques.

En revanche, on remarque que certains patients présentent des taux élevés d'ACE et CA19-9 simultanément avec un pourcentage de 27.27%, ils présentent tous des métastases localisées pour la plupart sur plusieurs sites de l'organisme (foie, poumon, os).






**Figure 33.** Représentation graphique de l'évolution du taux de marqueurs tumoraux au cours du traitement.

Parmi les 82 dossiers étudiés, seulement 28 d'entre eux nous ont permis d'étudier la place des marqueurs dans le suivi en comparant les dosages des marqueurs tumoraux avant, après et pendant le traitement, et ce par manque de données exploitables. Nos résultats sont :




- 6.67% avaient un taux d'ace augmenté après le traitement et 16.67% avaient un ACE diminué.
- 10% avaient un taux de CA19-9 augmenté et 16.67% avaient un taux de CA19-9 diminué.
- 3.33% avaient des taux d'ACE et de CA19-9 simultanément augmentés après traitement, et 16.67% avaient un taux diminué des deux marqueurs.
- Enfin, 30% des cas avaient des dosages stables pour les deux marqueurs (les taux n'ont pas changé avant et après le traitement).

Après avoir étudié la relation entre la baisse/augmentation du taux de MT et la régression/progression des tumeurs, nous avons obtenu les résultats suivants :

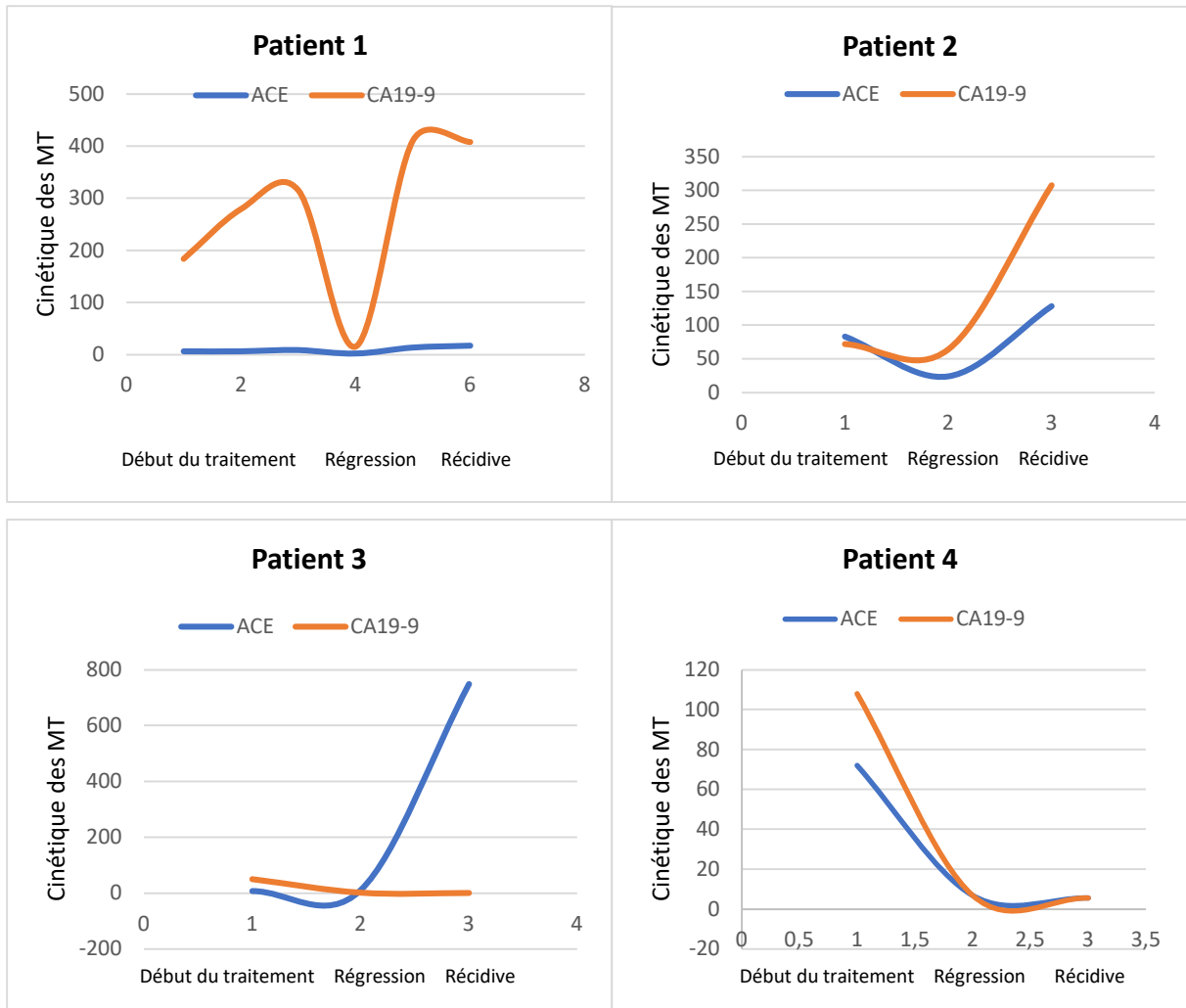
**Tableau V.** Relation entre la baisse du taux de marqueurs tumoraux et la régression tumorale.

<b>Cinétique du MT</b>	<b>Taux de réponses favorables</b>	<b>Taux de réponses défavorables</b>
ACE 	100%	0%
CA19-9 	80%	20%
ACE/CA19-9 	80%	20%

**Tableau VI.** Relation entre l'augmentation du taux de marqueurs tumoraux et la progression tumorale.

<b>Cinétique du MT</b>	<b>Taux de réponses favorables</b>	<b>Taux de réponses défavorables</b>
ACE 	40%	60%
CA19-9 	0%	100%
ACE/CA19-9 	88.89%	11.11%

Enfin, nous avons recensé tous les cas de récurrences et avons étudié leurs taux de marqueurs tumoraux durant le traitement et au moment de la récurrence. Dans 60% des cas, l'ACE augmente peu avant la survenue de la récurrence, en revanche, le CA19-9 n'augmente que dans 40% des cas de récurrences. Ci-après les suivis des dosages des 4 patients ayant des récurrences.



**Figure 34.** Représentation graphique de la relation entre la cinétique des marqueurs tumoraux et l'évolution de la tumeur.

## II. Discussion

Notre étude a été menée au niveau du service d'oncologie, sur les dossiers de 82 individus atteints de CCR afin d'étudier les dosages des deux marqueurs ACE et CA19-9 dans le but de déterminer leur place dans le diagnostic et le suivi des patients en cancérologie.

Au cours de cette étude, nous avons rencontré quelques difficultés qui sont :

- Les restrictions sanitaires liées à la pandémie du COVID-19.
- Certains dossiers médicaux étaient incomplets en raison d'un manque de données exploitables, une mauvaise gestion des archives, et le transfert de certains dossiers vers des établissements privés.
- Un manque de réactifs nécessaires au dosage des marqueurs tumoraux.
- Des pannes fréquentes de l'automate *Abbot® Architect ci4100*.
- Pour que les valeurs obtenues lors des dosages soient prises en considération, elles doivent être obtenues par la même technique de dosage.
- Certaines pathologies bénignes ou conditions médicales peuvent être accompagnées d'une élévation du taux d'ACE comme le tabagisme, l'alcool, des maladies inflammatoires du système digestif (cirrhose hépatique, hépatite, rectocolite hémorragique). D'autres maladies peuvent en revanche être traduites par une élévation du taux de CA19-9 comme la pancréatite aiguë, le diabète ou encore l'adénocarcinome du pancréas.
- Les patients ayant un phénotype Lewis négatif n'expriment pas de CA19-9.

Ce travail a porté sur l'étude des marqueurs ACE et CA19-9 dans le but de déterminer leur place dans le diagnostic et le suivi du cancer colorectal en cancérologie.

Les résultats ont montré que les dosages des marqueurs tumoraux, de manière générale, sont plus souvent prescrits au sein du service d'oncologie que dans les autres services. Ces données sont justifiées par l'utilité de ces dosages dans le service d'oncologie, que ce soit pour le dépistage, le diagnostic, ou le suivi de l'évolution des pathologies cancéreuses. Les résultats de cette étude sont en concordance avec celle de Sarivalasis et *al*, (2013).

En ce qui concerne les autres services, la prescription des marqueurs est expliquée par le fait que certains marqueurs puissent avoir des taux supérieurs à la moyenne en cas de pathologies bénignes.

Nous avons également étudié le taux de demandes de ces marqueurs selon l'organe concerné chez les deux sexes, les résultats montrent que l'ACE est le plus souvent prescrit pour le colon, le poumon et le rectum chez l'homme, et pour le colon et l'estomac chez la femme. Le CA19-9 étant en revanche plus prescrit pour l'estomac et le pancréas chez l'homme, et pour le colon et le rectum chez la femme. Cela soulève des questionnements quant à la spécificité de ces deux marqueurs tumoraux au colon et au rectum, en effet, ils peuvent être produits par d'autres organes comme la thyroïde, le poumon et le sein pour l'ACE et le pancréas et l'ovaire pour le CA19-9, comme le confirment les données de la littérature (Gold et Freedman, 1965 ; Riedinger, 2010).

Les informations récoltées montrent également que les dosages d'ACE et de CA19-9 sont principalement demandés dans un but de diagnostic et de dépistage et moins souvent pour le suivi et la surveillance. Cependant, jusqu'ici, aucune étude n'a réellement montré leur rôle dans le diagnostic et le dépistage du CCR. Par ailleurs, des sources affirment que la concentration en ACE et CA19-9 n'est pas recommandée comme méthode de dépistage et diagnostic précoce du CCR (Bernardeau-Mozer et Chaussade, 2004).

En revanche, le dosage des deux marqueurs pourrait présenter un intérêt dans le suivi/surveillance des patients souffrants de CCR diagnostiqués et chez lesquels des changements de concentrations sont observés (Desbene et Guillaud, 2013).

Au cours de notre étude épidémiologique rétrospective, l'âge moyen des patients était de 59.11 ans, on constate un taux de CCR plus élevé chez les personnes âgées de 50 à 69 ans. Ces données concordent avec celles de plusieurs études (Mazri et *al.*, 2019 ; Ghalek Mohcen, 2011). Cette élévation de CCR pour cette tranche d'âge serait due à une baisse de l'immunité, l'apparition d'autres maladies comme le diabète ou pathologies inflammatoires digestives, et l'accumulation de certains facteurs de risque tels que la baisse d'activité physique (Mihăiță et *al.*, 2015 ; Desnoyers et *al.*, 2016). En revanche, elles sont en contradiction avec l'étude de Katarina Zimmer (2019) qui stipule que, depuis 2008, il y aurait une plus forte incidence de CCR chez les individus de moins de 50 ans. Cette divergence de résultats pourrait s'expliquer par le fait que les deux populations étudiées soient différentes de par l'origine géographique, la période, et le mode de vie

Nos résultats montrent également une différence d'incidence de CCR entre les deux sexes, on remarque une grande majorité chez les hommes, cela concorde avec l'étude de Mazri et *al.* (2019) et Murphy et *al.* (2010) mettant en évidence le lien entre le sexe et le risque de CCR.

Les raisons de cette forte incidence chez les individus de sexe masculin ne sont pas tout à fait justifiées mais des études ont montré qu'il existait une différence d'exposition aux facteurs de risque entre les deux sexes (Murphy *et al.*, 2010).

La localisation tumorale des cas étudiés montre une dominance au niveau du colon sigmoïde. La classification TNM de ces cas de CCR témoigne d'une extension pariétale T3N0M0 et T3N1M1 plus fréquente, ce qui représente un stade avancé de la maladie. Nos résultats sont en accord avec les travaux de Ghalek (2011) et montrent que le diagnostic du CCR se fait encore trop tardivement en Algérie. Cela est dû à un manque de campagnes de dépistage et une négligence de la part de la population, ajouté à cela le nature peu spécifique des symptômes du CCR qui n'apparaissent parfois qu'à un stade tardif. Il est à noter que la majorité de la population algérienne possède des revenus moyens qui ne permettent pas toujours d'effectuer les tests cliniques nécessaires au diagnostic du CCR.

Sachant que les valeurs normales d'ACE se situent entre 2.5 et 5  $\mu\text{g/L}$ , 34.38% des patients inclus dans l'étude présentaient des valeurs préopératoires inférieures à la normale tandis que 40.62% d'entre eux avaient des valeurs supérieures à la norme. Ces résultats montrent que la présence de CCR n'est pas systématiquement accompagnée d'une élévation du taux d'ACE, tout comme cette dernière ne signifie pas toujours la présence d'un cancer colorectal comme le confirme l'étude de Sarivalasis *et al.*, (2013). De ce fait, l'ACE ne devrait pas être utilisé à lui seul comme outil de diagnostic du CCR. De plus, les calculs nous donnent une sensibilité de 42.86% pour les tumeurs de stade T1 et T2, et de 62.5% pour les tumeurs de stade T3 et T4. Ces résultats sont proches de ceux de Eche *et al.* (2001) qui ont calculé une sensibilité de 11-40% pour les tumeurs de stades T1 et T2, et de 52-89% pour les tumeurs de stades T3 et T4.

66.67% des cas ayant un taux préopératoire normal d'ACE ont montré une réponse favorable au traitement avec une absence de récurrences, en revanche, on observe l'inverse pour les individus qui présentaient un taux supérieur à la normale. L'ACE a donc une valeur pronostique pour les patients atteints de CCR, cela est confirmé par l'étude de Duffy *et al.* (2003) qui affirment qu'un taux préopératoire  $>5 \mu\text{g/L}$  confère un mauvais pronostic, tandis qu'un taux  $<5 \mu\text{g/L}$  donnait un meilleur pronostic. Cette étude affirme également qu'un taux post-opératoire élevé et ne revenant pas à la normale signifie souvent une persistance de reliquat tumoral ou de métastases.

En ce qui concerne le CA19-9, seulement 34.38% des patients atteints de CCR avaient des valeurs supérieures à la norme, ce marqueur a donc peu d'utilité dans le diagnostic et le

dépistage. En revanche, il a une place dans la détection précoce des récurrences. De plus, nous avons calculé une sensibilité 42.86% pour les tumeurs de stade T1 et T2, et de 55.40% pour les tumeurs de stade T3 et T4. En ce qui concerne les stades précoces (T1, T2), ces résultats sont en discordance avec ceux de Eche et *al.*, (2001) qui ont calculé une sensibilité de 4-9% pour les stades T1 et T2, en revanche, pour les stades avancés (T3, T4), nos résultats sont proches de ceux de l'étude précitée où on a calculé une sensibilité de 22-50% pour les stades T3 et T4. La différence des résultats (pour les stades T1 et T2) peut être due à la présence d'autres pathologies bénignes auxquelles le CA19-9 est spécifique ou de métastases hépatiques non décelées au moment du dosage.

En comparant les deux marqueurs, l'ACE a une sensibilité plus élevée que le CA19-9, notamment en ce qui concerne les stades avancés, comme le montre l'étude de Frenette et *al.*, (1994). Il est à noter que la combinaison des deux marqueurs n'augmente pas leur sensibilité (FNCLCC).

En ce qui concerne la relation entre la cinétique des MT et l'évolution de la tumeur, les résultats obtenus montrent que les MT baissent dans la plupart des cas de réponse favorable au traitement (ACE : 100% des cas ; CA19-9 : 80% des cas). En revanche, en cas de persistance tumorale, seulement l'ACE augmente dans 60% des cas, le CA19-9 n'augmentant dans aucun des cas de persistance tumorale inclus dans notre étude. Ces résultats sont proches de ceux de l'étude de Wrang et *al.*, (2002) qui ont étudié la cinétique de l'ACE chez 40 malades sous chimiothérapie, ils sont arrivés à la conclusion que l'augmentation de l'ACE était corrélée avec la progression tumorale dans 70% des cas. De ce fait, l'ACE peut être utilisé en complément d'examen cliniques et d'imagerie afin d'évaluer la réponse au traitement, comme le recommande la FNCLCC.

Selon l'ASCO, une augmentation du taux d'ACE sur deux prélèvements successifs suffirait à démontrer une progression tumorale sous traitement chimiothérapeutique et devrait faire interrompre ou changer de traitement (Bast et *al.*, 2000).

Parmi les cas de récurrences recensés, l'ACE augmente juste avant la récurrence dans 60% des cas contre seulement 40% pour le CA19-9, les deux MT augmentent en même temps dans 50% des cas. Ces résultats sont proches de ceux obtenus par Filella et *al.* (1994) qui ont comparé le CA19-9 et l'ACE pour la détection précoce des récurrences tumorales, ils ont observé que l'augmentation du taux de CA19-9 précédait l'apparition de récurrences dans 25% des cas tandis que l'ACE les précédait dans 85% des cas, ces deux MT peuvent donc être utilisés dans le suivi

thérapeutique et la détection de récidives. Selon Eche et *al.* (2001), le CA19-9 peut être utile uniquement si le taux d'ACE n'est pas ou est peu augmenté. D'après Castells et *al.* (1998), l'augmentation du taux d'ACE est le premier signe de récurrence dans 58% à 64% des cas, une autre étude montre qu'elle peut précéder la récurrence clinique ou radiologique de 1.5 à 6 mois (McCall et *al.*, 1994).

## ***Conclusion***

## Conclusion

---

### Conclusion

Le cancer colorectal est le 3<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent dans le monde, en Algérie, il reste souvent diagnostiqué à des stades avancés, même si sa prise en charge a nettement évolué ces dernières années (Boyle, 2005).

Notre travail a porté sur l'étude des deux marqueurs tumoraux ACE et CA19-9, ces derniers étant les plus prescrits en cas de cancer colorectal.

L'utilité d'un marqueur tumoral peut être évaluée par sa sensibilité et sa spécificité, et aucune étude ne recommande l'utilisation de l'ACE et du CA19-9 comme seul moyen de diagnostic et de suivi de CCR, ces deux MT restent cependant très utilisés en oncologie clinique en association à d'autres techniques médicales.

Les résultats de notre étude montrent que le dosage de ces deux MT présente un intérêt dans l'établissement d'un pronostic et la détection précoce de récurrences tumorales, en effet, un taux préopératoire supérieur aux normes confère dans la plupart des cas un mauvais pronostic tandis qu'un taux postopératoire augmenté est souvent le premier signe de récurrence, il peut précéder cette dernière de 1.5 à 6 mois en ce qui concerne l'ACE.

De plus, chez les patients sous traitement chimiothérapeutique, la cinétique des MT concorde avec l'évolution de la tumeur (progression/régression), cela mène à la conclusion que ces deux MT peuvent avoir un rôle dans le suivi des patients.

En revanche, les résultats de cette étude montrent que la faible sensibilité de ces deux MT leur confère peu d'intérêt dans le dépistage précoce et le diagnostic du CCR, de plus, ils ne sont pas spécifiques au CCR ou au colon, ce qui peut induire en erreur et engendrer de faux positifs.

Afin d'optimiser l'efficacité des dosages des marqueurs tumoraux, il existe certaines bonnes pratiques à appliquer et que l'on peut résumer en quelques points :

- Choisir le MT le plus sensible et le plus spécifique en fonction du type histologique de la tumeur primitive.
- Il est important de doser les MT avant toute thérapie pour que la valeur initiale serve de référence pour le suivi du patient.
- Les dosages de différents MT ne devraient être associés que dans certains cas particuliers :
  - Afin de comparer les MT au moment du diagnostic dans le but de choisir le plus sensible.

## Conclusion

---

- Dans le cas d'une tumeur hétérogène associant plusieurs contingents cellulaires.
  - En cas de métastases, pour déterminer la localisation de la tumeur primitive.
  - Pour localiser des métastases.
  - A la recherche d'un indicateur secondaire quand le MT habituel est non informatif.
- L'interprétation des résultats doit se faire en association avec les données cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques.
  - Lors du suivi, il est conseillé de faire doser les MT dans le même laboratoire afin d'éviter les variations inter-techniques.

Afin de limiter la prévalence du CCR, il est important de prendre certaines dispositions comme :

- Sensibiliser et informer la population à propos de cette maladie.
- Organiser des campagnes de dépistage.
- Faciliter la prise en charge des patients et améliorer les conditions d'hospitalisation.

## *Références bibliographiques*

## Références bibliographiques

---

**Aline Schindele.** (2009). Les Anticorps Monoclonaux, de la Production à l'utilisation en Oncologie. Sciences pharmaceutiques.

**Arends JW, Verstynen C, Bosman FT, Hilgers J, Steplewski Z.** (1983). Distribution of monoclonal antibody-defined monosialoganglioside in normal and cancerous human tissues an immunoperoxidase study. *Hybridoma.* 2 219-29.

**Atkinson BF, Ernst CS, Herlyn M, Steplewski Z, Sears HF, Koprowski H.** (1982). Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. *Cancer Res.* 42 4820-3

**Aykan N.F.** (2015). Red Meat and Colorectal Cancer. *Oncol Rev.* 28 ;9(1) :288.

**B.Landi.** (2004). Tumours markers in gastrointestinal cancers. *La Lettre du Cancérologue - Volume XIII - n° 5.*

**Bai, X.F. ; Ni, X.G. ; Mao Y.L.; Shao, Y.F.; Wu, J.X.; Shan, Y.; Wang, C.F.; Wang, J.; Tian, Y.T.** (2015). The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* 31 (2): 164–169.

**Ballinger AB, Anggiansah C.** (2007). Colorectal cancer. **BMJ.** 335:715-718.

**Baron J.A, Sandler R.S & Haile R.W.** (1998). Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst.* 90:57-62.

**Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr, Jessup JM et al.** (2001). 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer :

## Références bibliographiques

---

clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 19 : 1865-78.

**Bedouin.D, Kerbrat.P.** (1983). Les cancers colorectaux. *Cancérologie*. France ; édition lesLILAS, collection heure de France. (10) : 154-8.

**Bellet.D, Mlika-Cabanne.N, Bedenne.L, Brun.B, Demeaux.J-L, Lorimier.G, et al.** (1997). Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux ANAES.

**Ben Sahra I., Le Marchand Brustel Y. Tanti J.-F & Bost F.** (2008). Obésité et cancers du côlon et de la prostate implication des adipokines. *Obes Springer*. 3 : 72-77.

**Bernardeau-Mozer.M, Chaussade.S.** (2003). Place des marqueurs en cancérologie digestives Paris.

**Bissonauth V, Shatenstein B, Fafard E, Maugard C, Robidoux A, Narod S, Ghadirian P.** (2009). Weight History, Smoking, Physical Activity and Breast Cancer Risk among French-Canadian Women Non-Carriers of More Frequent BRCA1/2 Mutations. *J Cancer Epidemiol*. 2009:748367.

**Boyle P, Ferlay J.** (2005). **Cancer incidence and mortality in Europe 2004**, *Ann Oncol*, 16 : 481-8.

**Campone M, Kerbrat P, Roche H, Bennouna J, Cuilliere JC, Le Mevel B, Fumôleau P.** (2003). Future perspectives. From basic research to the development of new therapies aimed at the inhibition of the different stages of signal transduction: applications in breast cancer. *Bull Cancer*. 90(10): 851-64.

## Références bibliographiques

---

**Castells A, Bessa X, Daniels M, Ascaso C, Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC et al.** (1998). Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer : results of a cohort study. *Dis Colon Rectum*; 41 : 714-23; discussion 723-4.

**Cavenee W & White R.** (1995). Anomalies génétiques et cancers. *Pour la Science*. 21 : 60-68.

**Chen Y., Wang X., & Wang J.** (2012). Excess body weight and the risk of primary liver cancer : an updated meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer*. Elsevier. 48(14) :2137-45.

**Chute Cristopher G., Willett Walter C & Colditz Graham A.** (1991). A prospective study of body mass, Height, and smoking on the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Causes and Control*. Springer. 2 : 117 - 124.

**Collège français des pathologistes.** (2013). Anatomie pathologie. France : Elsevier Masson.

**Collège français des pathologistes.** (2017). Anatomie pathologie. Chapitre 8 : Cellule cancéreuse et tissu cancéreux.

**Corvaisier Matthieu.** (2006). Implication des co-activateurs transcriptionnels YAP/TAZ dans la régulation entre la croissance et la dormance tumorale des cellules du cancer colorectal : mécanismes moléculaires et perspectives thérapeutiques. Lille : Université de Lille 2.

**Cuilleret.J, Espaller.PH, Salique, J.G, Berger.J.L, Youvalakis.PH, Charret.P.H.** (1983). La place actuelle de l'opération de Hartmann à propos de 50 cas. *Journal de chirurgie*. 120(5) :173-78.

## Références bibliographiques

---

**Daniel W. Rosenberg, Shi Yang, Devon C. Pleau, Emily J. Greenspan, Richard G. Stevens, Thiruchandurai V.Rajan, et al.** (2007). Mutations in BRAF and KRAS Differentially Distinguish Serrated versus Non-Serrated Hyperplastic Aberrant Crypt Foci in Humans. *Cancer Res.* 67, 3551–3554.

**Decloitre F.** (1993). Impact des facteurs alimentaires sur les mécanismes de la cancérogenèse : bases d'une prévention des cancers par l'alimentation. *Cahier Nutrition Diet.* 28 : 85-95.

**Dellavalle CT, Xiao Q, Yang G, et al.** (2014). Dietary nitrate and nitrite intake and risk of colorectal cancer in the Shanghai Women's Health Study. *Int J Cancer.* 134(12) :2917-2926.

**Desbene.C, Gaillard.O.** (2013). Caractéristiques immuno-analytiques de l'Antigène carcino-embryonnaire Immuno-analyse et biologie spécialisée. 28: 378-385

**Desnoyers A., Riesco E., Fülöp T., Pavic M.** (2016). Physical activity and cancer. *Rev Med Interne.* 37 (6) : 399-405.

**Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al.** (2003). Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer : European Group on Tumour Markers (EGTM) guide-lines. *Eur J Cancer.* 39:718-27.

**E.Hadjarab et K.Bouzid.** (2019). Marqueurs tumoraux : utilité en cancérologie et en pratique clinique. *La revue médicale algérienne.* N°17, volume IV. 45-47.

**E-cancer.** (2019). Cancers colorectaux - Les tumeurs du colon [Internet]. Available from : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-ducolon/Les-tumeurs-du-colon/Cancers-colorectaux>.

## Références bibliographiques

---

**Eche N, Pichon MF, Quillien V, Gory-Delabaere G, Riedinger JM, Basuyau JP, Daver A, Buecher B, Conroy T, Dieu L, Bidart JM, Deneux L.** (2001). Standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer. *Bull Cancer*. 88(12):1177-206.

**Eche.N.** (2004). Marqueurs des cancers digestifs : colon-rectum, pancréas, foie. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*. 19 : 279–285.

**Favrot M. C.** (1997). La cellule cancéreuse. *Rev. Prat*. 47 : 1029-1036.

**Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.** (1998). Standard, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer du côlon ; Recommandation pour la pratique clinique en cancérologie ;FNCLCC CD-ROM 2 : 525 pages.

**Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F.** (2015). Cancer incidence and mortality worldwide. *Int J Cancer*. 1;136(5):E359-86.

**Filella X, Molina R, Pique JM, Grau JJ, Garcia-Valdecasas JC, Biete A et al.** (1994). CEA as prognostic factor in colorectal cancer. *Anticancer Res* 14 : 705-8.

**Frenette PS, Thirlwell MP, Trudeau M, Thomson DM, Joseph L, Shuster JS.** (1994). The diagnostic value of CA 27-29, CA 15-3, mucin-like carcinoma antigen, carcino embryonic antigen and CA 199 in breast and gastrointestinal malignancies. *Tumour Biol*. 15: 24754.

**Gabriel A.K.** (1996). Causes and control of colorectal cancer. American Health Foundation. New York.389 p.

**Garnier et Delamare.** (1972). Dictionnaire des termes techniques de médecine. Éditions Maloine.

## Références bibliographiques

---

**Gauche A-S, Brandi F-X.** (2005). Place de la biologie dans la prise en charge du cancer colorectal Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique. 29 (2)

**Geelen A, Schouten JM, Kamphuis C, Stam BE, Burema J, Renkema JM, Bakker EJ, van'tVeer P, Kampman E.** (2007). Fish consumption, n-3 fattyacids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohortstudies. Am J Epidemiol. 166(10):1116-25.

**Gerhardsson De Verdier M & Longnecker MP.** (1992). Eatingfrequency - a neglectedrisk factor for colon cancer ? Cancer Causes Control. 3 :77-8.1

**Ghadirian P, Maisonneuve P., Perret C & Lacroixa B.P.** (1998). Epidemiolgy of sociodemographic charateristics, lifestyle, medical history, and colon cancer : a case-control study among French canadians in montreal. Cancer detectprev. 22 :396-404.

**Ghalek Mohcen.** (2011). Etude épidémiologique, anatomopathologique et génotypique du cancer du côlon dans une population de l'Ouest algérien. Oran : Université d'Oran.

**Giovannucci E., Rimm EB & Ascherio A.** (1995). Alcohol, low-methionine--low-folate diets, and risk of colon cancer in men. J Natl Cancer Inst. 87(4):265-73.

**Giovannucci E, Stampfer M.J & Colditz G.A.** (1998). Multivitamin use, folate, and colon cancer and adenoma in women in the Nurses' Health Study. Ann Int Med. 129:517-524.

**Global Cancer Observatory,** 2012.

## Références bibliographiques

---

**Grimm T, Johnson JP.** (1995). Ectopic expression of carcino embryonic antigen by a melanoma cell leads to changes in the transcription of two additional cell adhesion molecules. *Cancer Res.* 1;55(15):3254-7.

**Gupta S, Bent S, Kohlwes J.** (2003). Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med* 139 : 46-50.

**Haglund C, Lundin J, Kuusela P, Roberts PJ.** (1994). CA 242, a new tumour marker for pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9, CA 50 and CEA.Br. J. Cancer. 70 (3) : 487–92.

**Hamilton SR, Aaltonen LA.** (2000). Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health organization; 14.

**Hashino J, Fukuda Y, Oikawa S, Nakazato H, Nakanishi T.** (1994). Metastatic potential of human colorectal carcinoma SW1222 cells transfected with cDNA encoding carcinoembryonic antigen. *Clin Exp Metastasis.* 12(4):324-8.

**Howe G., Aronson KJ & Benito E.** (1997). The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer : evidence from combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control.* 8: 215 R 228.

**Huncharek M., Muscat J & Kupelnick B.** (2009). Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products : a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutr Cancer.* 61(1):47-69.

**Institut national du cancer,** 2010.

## Références bibliographiques

---

**Institut national du cancer**, 2014.

**Itzkowitz SH, Kim YS.** (1986). New carbohydrate tumor markers. *Gastroenterology*. 90: 491-4.

**Jägerstad M., Laser Reuterswärd A & Öste R Reuterswärd** (1983). Creatine and Maillard reaction products as precursors of mutagenic compounds formed in friedbeef. *ACS symposium series*. 215 :507-519.

**Jemal A, Torre L, Soerjomataram I, Bray F.** (2019). *The Cancer Atlas*. 3ème édition. Atlanta, GA : American Cancer Society.

**John A. Baron, M.D., Elizabeth L. Barry, PH.D., Leila A. Mott, M.S., Judy R. Rees, B.M., et al.** (2015). A Trial of Calcium and Vitamin D for the Prevention of Colorectal Adenomas. *N Engl J Med*. 373:1519-30.

**Kakar, S. & Smyrk, T. C.** (2005). Signet ring cell carcinoma of the colorectum : correlation between microsatellite instability, clinicopathologic features and survival. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* 18, 244–249.

**Katarina Zimmer.** (2019). Some experts blame our modern, sugary diet, while others think that gut microbiome changes and sedentary lifestyles may play a role. Altogether, the causes are far from clear. *The Scientist*.

**Knowles, M., Selby, P.** (2005). *Introduction to cellular and molecular biology of cancer*. Royaume-Uni : Oxford university press, 552p.

**Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P.** (1979). Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet*. 5 957-71.

## Références bibliographiques

---

**Kuipers, E., Grady, W., Lieberman, D. et al.** (2015). Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15065.

**Kunzmann A.T, Coleman H.G, Huang W.Y., Cantwell M.M., Kitahara C.M & Berndt S.I.** (2016). Fruit and vegetable intakes and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenomas in the PLCO cancer screening trial. *Int J Cancer*. 138(8):1851-61.

**Kushi L.H., Doyle C., & Cullough M.C.M.** (2012). American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention : reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA : A Cancer Journal for Clinicians*. Atlanta. 62(1) :30-67.

**Lalla Soumia et El Alaoui Najib.** (2009). Les antigènes carbohydrates et l'intérêt sémiologique du CA19-9, étude au service de biochimie de l'HMMI de Meknes. Rabat : Université Mohamed V – Souissi.

**Lanza, G., Gafà, R., Matteuzzi, M. & Santini, A.** (1999). Medullary-type poorly differentiated adenocarcinoma of the large bowel: a distinct clinicopathologic entity characterized by microsatellite instability and improved survival. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 17, 2429–2438.

**Lasser.PH, Ellas.D.** (1994). Le cancer du rectum. France : édition technique. *Encyclo. méd. chir. gastroentérologie*9-084-A-10 ; 16pages.

**Le Marchand L., Hankin JH & Wilkens LR.** (2001). Combined effects of well-donered meat, smoking, and rapid N-acetyltransferase 2 and CYP1A2 phenotypes in increasing colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 10 :1259-1266.

## Références bibliographiques

---

**Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, Caro-Sánchez CH.** (2012). Colonic micropapillary carcinoma, a recently recognized subtype associated with histological adverse factors : clinicopathologic analysis of 15 cases. *Colorectal Dis.* 14(9):e567-72.

**M. Bernardeau-Mozer et S. Chaussade.** (2004). Place des marqueurs en cancérologie digestive. France.

**Magnani JL, Nilsson B, Brockhaus M, Zopf D, Steplewski Z, Koprowski H, et al.** (1982). A monoclonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated lacto-N-fucopentaose II. *J Biol Chem* ; 257 14365-9.

**Mazri C., Chimbo S. et Medjkouh H.** (2019). Etude épidémiologique du cancer digestif, colorectal, dans la wilaya de Bouira en Algérie et l'influence de l'alimentation. *Algerian Journal of Health Sciences.* Vol. 01 Num. 01, 27-33.

**McCall JL, Black RB, Rich CA, Harvey JR, Baker RA, Watts JM et al.** (1994). The value of serum carcino embryonic antigen in predicting recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 37 : 875-81.

**McGlynn KA., Buetow K .H., Goldstein R & Kelberman I.** (1995). Iron related proteins and the risk of colonic neoplasia .*Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 36 Abestr. N° 1696.

**Meilleroux Julie.** (2016). Évaluation de la qualité des critères anatomopathologiques et de la réalisation des tests moléculaires chez les patients atteints de cancers colorectaux. Toulouse : Université de Toulouse III - Paul Sabatier.

**Mihăiță P., Petruț N., Raluca S.C., Sândica., Bogdan Macadon, Andrada P., Vasile B., Florentina I.R., Jinga M.** (2015). Diabetes mellitus and colorectal cancer. *Romanian journal of military medicine.* Vol. CXVIII.

## Références bibliographiques

---

**Murphy G., Sevesa S.S., Cross A.J., Inskip P.D., Mcglynn K.A., Cook M.B.** (2010). Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. *Int J Cancer*. 128 : 1668-1675.

**Nadjoua Guennouni.** (2014). Cancer colorectal et utilité clinique des marqueurs biologiques. [Thèse]. Rabat : Université Mohamed V – Souissi.

**Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington, K. M., Carneiro, F., Cree, I. A.** (2019). The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 76(2), 182–188.

**Norat T, Lukanova A, Ferrari P & Riboli E.** (2001). Meat consumption and colorectal cancer risk : dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer*. 98 :241-56.

**Nozoe, T., Anai, H., Nasu, S. & Sugimachi, K.** (2000). Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of the colon and rectum. *J. Surg. Oncol.* 75, 103–107.

**P. Goldet SO. Freedman.** (1965). Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med*, vol. 122, p. 467-481.

**Parswa A.** (2021). Évaluation des troubles anorectaux. *Le manuel MSD [En ligne]*. Fev. 2021. 1(1) : [3].

**Paul S., Regulier E.** (2001). Bases moléculaires de l'oncogénèse. *Ann. Biol. Clin.* 59. 393-402.

## Références bibliographiques

---

**Potter J.D.** (1999). Risk factors for colon neoplasia-epidemiology and biology. *Eur J Cancer*. 31 :1033-38

**Potter J.D., Slattery M.L., Bostick R.M & Gapstur S.M.** (1993). Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev.* 15 :499-545

**Probst-Hensch NM, Sinha R & Longnecker MP.** (1997). Meat preparation and colorectal adenomas in a large sigmoidoscopy-based case-control study in California (United States). *Cancer Causes Control.* 8 :175-83.

**Pufulete M.** (2008). Intake of dairy products and risk of colorectal neoplasia. *Nutr Res Rev.* 21(1):56-67.

**Riboli E, Norat T.** (2003). Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr.* 78(3 Suppl):559S-569S.

**Richard L Drake, Adam WM Mitchel, A Wayne Vogl.** (2010). *Gray's anatomie pour les étudiants.* France : Elsevier masson.

**Riedinger JM, Eche N, Basuyau JP, Pichon MF.** (2005). Cahier de formation, biologie médicale N°32. Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides. Paris : EGOPROM.

**Riedinger J-M.** (2010). Intérêt des marqueurs tumoraux : quelles places pour l'ACE, et le CA15-3. *Médecine Nucléaire.* 34 : 44–51

## Références bibliographiques

---

**Robert Jacques.** (2017). Bases biologiques de la cancérologie. Signalisation cellulaire et cancer. France : Lavoisier MSP.

**Roshanai AH, Nordin K, Berglund G.** (2013). Factors influencing primary care physicians' decision to order prostate-specific antigen (PSA) test for men without prostate cancer. *Acta Oncol.* 52(8):1602-8.

**Sarivalasis et al.** (2013). Marqueurs tumoraux : quelle utilité en pratique clinique ? *Revue Medicale Suisse.* 9 : 1102-7.

**Scotte, F., Colonna, P. Andrieu, JM.** (2008). *Cancérologie.* France : Ellipses.

**Shimono R, Mori M, Akazawa K, Adachi Y, Sgimachi K.** (1994). Immunohistochemical expression of carbohydrate antigen 19-9 in colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 89(1):101-5.

**Shoff SM, Nawcomb PA, Longnecker MP.** (1997). Frequency of eating and risk of colorectal cancer in women. *Nutr cancer.* 27 :22-25.

**Sinha R, Chow WH & Kulldorf M.** (1999). Well-done, grilled red meat increases the risk of colorectal adenomas. *Cancer Res.* 59:4320-4324.

**Slaterry MI., West DW & Robison LM.** (1990). Tobacco, coffee, and caffeine as risk factors for cancer in a lowrisk population. *Epidemiology.* 1 :141-45.

**Somogyi A, Azagury M, Arassus L.** (2007). *Cancerologie.* France ; Elsevier Masson.

## Références bibliographiques

---

**Song M., Chan AT., Fuchs CS., Ogino S., Hu FB., Mozaffarian D., Ma J., Willett W.C., Giovannucci EL & Wu K.** (2014). Dietary intake of fish,  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 fattyacids and risk of colorectal cancer: A prospective study in U.S. men and women. *Int J Cancer*. 135(10):2413-23.

**Su LJ & Arab L.** (2001). Nutritional status of folate and colon cancer risk : evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol*. 11:65-72.

**Sugimura T.** (2001). Nutrition and dietary carcinogens. *Carcinogenesis*. 21 :387-95.

**Symonds, D. A. & Vickery, A. L.** (1976). Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 37, 1891–1900.

**Terry P., Jain M & Miller AB.** (2002). Dietary intake of folic acid and colorectal cancer risk in a cohort of women. *Int J Cancer*. 97:864-7.

**Thompson J, Seitz M, Chastre E, Ditter M, Aldrian C, Gespach C, Zimmermann W.** (1997). Downregulation of carcinoembryonic antigen family member 2 expression is an early event in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res*. 57(9):1776-84.

**Tibbetts LM, Doremus CM, Tzanakakis GN, Vezeridis MP.** (1993). Liver metastases with 10 human colon carcinoma cell lines in nude mice and association with carcinoembryonic antigen production. *Cancer*. 71(2):315-21.

**Tubiana, Maurice.** (2003). *Le cancer*. France : Presses Universitaires de France.

**Vera Loizzi, Vittoria del Vecchio, Giulio Gargano, Maria de Liso, Anila Kardashi, Emanuele Naglieri, et al.** (2017). Biological Pathways Involved in Tumor Angiogenesis and

## Références bibliographiques

---

Bevacizumab Based Anti-Angiogenic Therapy with Special References to Ovarian Cancer. International Journal of Molecular Sciences ; 18 : 9.

**Viguié J, Bourlier P, Karsenti D, De Calan I, Danquechin Dorval E.** (1968). Cancer du côlon. Encycl méd Chir. Gastro-entérologie ; 10-18.

**Wang JY, Tang R, Chiang JM.** (1994). Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. Dis Colon Rectum ; 37 : 272-7.

**Wang WS, Lin JK, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Yen CC et al.** (2002). CA19-9 as the most significant prognostic indicator of metastatic colorectal cancer. Hepatogastroenterology; 49 : 160-4.

**Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chiou TJ, Liu JH, Yen CC et al.** (2002). Tumor marker CEA in monitoring of response to tegafururacil and folinic acid in patients with metastatic colorectal cancer. Hepatogastroenterology; 49 : 388-92.

**Weinberg R.** (1996). L'apparition des cancers. France : Pour la Science ; 229 : 34-42.

**Weinberg, RA.** (2006). The biology of cancer. UK : Garland science, 960p.

**Winder EL & Shigematsu T.** (1967). Environmental factors of cancer of the colon and rectum. Cancer. 20 :1520-60.

**World Cancer Research Fund. and American Institute for Cancer Research.** (1997). Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective.

## Références bibliographiques

---

**World Health organization, 2014.**

**World health organization, 2009.**

**Wurzelmann J.I, Silver A & Schreinemachers DM. (1996).** Iron intake and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 5:487-494

**Xu F, Xu J, Lou Z, Di M, Wang F, Hu H, Lai M. (2009).** Micropapillary component in colorectal carcinoma as associated with lymphnode metastasis in T1 and T2 Stages and decreased survival time in TNM stages I and II. *Am J Surg Pathol.* 33(9):1287-92.

**Yang C, Wang X., Huang C.H., Yuan W.J & Chen Z.H. (2016).** Passive Smoking and Risk of Colorectal Cancer : A Meta-analysis of Observational Studies. *Asia Pac J Public Health.* 81-172.

## *Annexes*

Annexe I

**CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TIZI OUZOU**  
**UNITE BALLOUA - SERVICE D'ONCOLOGIE**  
**FICHE DE RENSEIGNEMENTS**

Dossier N° : ..... N° téléphone : .../.../.../.../...

Nom et prénom : .....

Age : .....

Sexe :  Homme  Femme

Origine géographique : .....

Date de diagnostic : .....

Tabac :  Oui  Non

Alcool :  Oui  Non

Localisation tumorale : .....

Type histologique : .....

Grade (TNM) : .....

Localisation des métastases : .....

Type de traitement :  Chirurgie  
 Chimiothérapie  
 Radiothérapie  
 Autres

Dosages des MT :

Date \ MT	ACE	CA19-9
.....	.....µg/L	.....U/ml
.....	.....µg/L	.....U/ml

## Annexe II

Automate	Paramètre	Principe de dosage	Réactifs
<i>Abbot® Architect ci4100</i>	ACE	Chimiluminescence	<p><b>Solution de microparticules</b> :Microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps monoclonaux anti-ACE, tampon TRIS, stabilisateur de protéines, agents antimicrobiens.</p> <p><b>Conjugué à l'acridinium</b> :anticorps anti-ACE conjugués à l'acridinium, tampon phosphate, stabilisateur de protéines, agents antimicrobiens.</p> <p><b>Diluant manuel</b> : Solution saline tamponnée au phosphate, agents antimicrobiens.</p> <p><b>Solution de préactivation</b> : Peroxyde d'hydrogène à 1.32% (w/v).</p> <p><b>Solution d'activation</b> : Hydroxyde de sodium 0.35N.</p> <p><b>Tampon de lavage</b> : Solution saline tamponnée au phosphate, agents antimicrobiens.</p>
	CA19-9	Chimiluminescence	<p><b>Solution de microparticules</b> :Microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps 1116-NS-19-9 monoclonaux anti-CA19-9, tampon citrate, stabilisateur de protéines, agents antimicrobiens (azide de sodium, ProClin 300).</p> <p><b>Conjugué à l'acridinium</b> :Anticorps 1116-NS-19-9 conjugués à l'acridinium, tampon phosphate, stabilisateur de protéines, agents antimicrobiens (azide de</p>

			<p>sodium, ProClin 300).</p> <p><b>Diluant manuel :</b> Solution saline tamponnée au phosphate, agents antimicrobiens.</p> <p><b>Solution de préactivation :</b> Peroxyde d'hydrogène à 1.32% (w/v).</p> <p><b>Solution d'activation :</b> Hydroxyde de sodium 0.35N.</p> <p><b>Tampon de lavage :</b> Solution saline tamponnée au phosphate, agents antimicrobiens.</p>
--	--	--	---

Le cancer colorectal est une maladie de plus en plus fréquente et qui touche à toutes les tranches d'âge, c'est la 3<sup>ème</sup> cause de décès par cancer dans le monde en 2020. Ses causes ne sont pas encore clairement établies et son incidence est en augmentation. Le diagnostic du CCR repose sur l'utilisation de plusieurs méthodes d'examen clinique et biologique dont le dosage des deux marqueurs tumoraux ACE et CA19-9.

En effet, le développement récent de techniques de dosage rapide mettant en jeu des anticorps monoclonaux a permis de mettre en évidence et de caractériser plusieurs marqueurs tumoraux et par la suite, d'améliorer leurs méthodes de dosage. Ceux-ci ont fait naître un grand espoir pour le diagnostic, le suivi et le pronostic du CCR. Cependant, de plus en plus d'études ont constaté leur spécificité et sensibilité trop insuffisantes pour présenter un intérêt en cancérologie clinique.

**Mots clés :** Cancer colorectal, marqueurs tumoraux, ACE, CA19-9, épidémiologie, dosage.

Colorectal cancer is a disease that is increasingly common and affects all age groups. It is the 3rd leading cause of cancer deaths worldwide in 2020. Its causes are not yet clearly established and its incidence is increasing. The diagnosis of CRC is based on the use of several clinical and biological examination methods including the determination of the two tumor markers ACE and CA19-9.

Indeed, the recent development of rapid assay techniques involving monoclonal antibodies has allowed the identification and characterization of several tumor markers and subsequently, the improvement of their assay methods. These have brought great hope for the diagnosis, monitoring and prognosis of CRC. However, more and more studies have found that their specificity and sensitivity are too low to be of interest in clinical oncology.

**Key words :** Colorectal cancer, tumor markers, ECA, CA19-9, epidemiology, assay.