

N° d'ordre :

N° de série :



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA

RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE D'EL-OUED

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Filière : Science biologique

Spécialité : Biochimie

THEME

**ETUDE DES BIOMARQUEURS DU DIAGNOSTIQUE
DE CANCER**

Présenter par :

Promotrice :

M^{me} MEDILA Ifriqya

ABDESSADOK Radja

KHATARA Hanane

OMANE Khaoula

MELIK Soumaya

Année universitaire 2013/2014

Remercîment

Au terme de ce travail, nous remercions le BON DIEU tout puissant qui nous a donné la force et la volonté d'achever cette réalisation et nous lui rendons grâce.

Nous adressons nos sincères remerciements à notre promoteur M^{me} MEDILÂ Ifriqya pour avoir accepté de nous encadrer, pour son suivi et ses conseils.

Il nous est particulièrement agréable d'exprimer et de témoigner notre très vive reconnaissance à nos familles, pour leur aide, disponibilité, encouragements et conseils et surtout pour leur patience tout au long du projet.

Nous n'oublierons pas de remercier tous les enseignants qui ont assuré notre enseignement au cours de ces dernières années d'études, ainsi que tout les personnes ayant participées de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Hanane, Khaoula, Radja, et Soumaya

SOMMAIRE

Introduction générale	
Chapitre I : CANCEROLOGIE	
I.1. Définition	3
I.2. La cellule cancéreuse	3
I.2.1. Caractéristiques d'une cellule cancéreuse.....	4
I.2.1.1. Résistance à l'apoptose	4
I.2.1.2.Prolifération illimitée : immortalité	5
I.2.1.3. Échappement tumoral à la réponse immunitaire.....	6
I.2.1.4.Capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique.....	6
I.2.1.5. Capacité à induire l'angiogenèse.....	7
I.2.2. Les étapes de cancérisation	8
I.2.2.1.Première phase : l'initiation.....	8
I.2.2.2. Deuxième phase : la promotion.....	9
I.2.2.3.Troisième phase : la progression.....	9
I.2.2.4. Evolution d'un cancer : Tumeur, Angiogenèse, et Métastases	9
I.3. Facteurs de la cancérogenèse	10
I.3.1.Définition	10
I.3.2.Types de facteurs de risque	11
I.3.2.1. Cancérogenèse chimique.....	11
I.3.2.2.1.Tabac.....	11
I.3.2.2.2. Alcool.....	11
I.3.2.2.3. Alimentation:.....	11
I.3.2.2.Médicaments à potentiel cancérigène	12
I.3.2.3. Cancérogenèse physique.	12
I.3.2.3.1. Radiations ionisantes (RI).....	12
I.3.2.3.2 .Rayons ultraviolets.....	12
I.3.2.4. Cancérogenèse virale.....	13
I.3.2.5. Facteurs génétiques de la cancérogenèse.....	13
I.5.Différentes types des cancers.....	13
I.5.1.Le cancer de sang (leucémie).....	13

I.5.1.1. Définition.....	13
I.5.1.2. Symptômes.....	14
I.5.1.2.1.Les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC).....	14
I.5.1.2.2 .Les leucémies aiguës.....	14
I.5.2. Cancer de système nerveux	14
I.5.2.1. Les tumeurs du système nerveux central.....	14
I.5.2.1.1 .Les tumeurs cérébrales bénignes	15
I.5.2.1.2. Les tumeurs cérébrales malignes.....	15
I.5.2.1.Les tumeurs cérébrales primaires	15
I.5.2.1.4.Les tumeurs cérébrales secondaires	15
I.5.2.1.5. Symptômes possibles	15
I.5.2.1.5.1.Tumeur d'un cerveau.....	15
I.5.2.1.5.2.Tumeur à la moelle épinière.....	15
I.5.2.1.5.3.La ponction lombaire.....	15
I.5.3. Le cancer de la sein..	16
I.5.3. Les symptômes du cancer du sein	17
I.5.3.2. Types de cancer du sein	17
I.5.3.2.1.Cancer in situ	17
I.5.3.2.1.1.Carcinome intracanalair	18
I.5.3.2.1.2.Carcinome intra lobulaire.....	18
I .5.3.2.2.Cancer infiltrant	18
I.5.4. Le cancer du pancréas	18
I.5.4.1.Définition :.....	18
I.5.4. 3.Symptômes de cancer du pancréas	18
I.5.5. Cance de la thyroïde	19
I.5.5. 1. Définition	19
I.5.2. Symptômes de cancer de la thyroïde.....	19
I.5.6. Cancer du rein.....	20
I.5.6.1. Définition.....	20
I.5.6. 2.Les symptômes de cancer des reins.....	20
I.5.7. Cancer du Vessie	20

I.5.7.1. Définition.....	20
I.5.7.2. Symptôme	20
I.5.8. Cancer de Foie.....	21
I.5.8. 1.Définition.....	21
I.5.8.2.Le symptômes	21
I.5.9. Cancer de l'Estomac	21
I.5.9.1. Définition	21
I.5.9.2. Symptômes	22
I.5.10. Cancer de l'Œsophage	22
I.5.10.1. Définition.....	22
I.5.10.2. Symptômes	23
I.5.11. Cancer du Côlon	23
I.5.11.1. Définition	23
I.5.11.2.Symptômes	23
I.5.12.Cancer du Vagin	24
I.5.12.1. Définition.....	24
I.5.12.2.Symptômes	24
I.5.13.Le cancer de la Prostate	24
I.5.13.1.Définition.....	24
I.5.13.2. Symptômes	25
I.5.14.Le cancer de l'Ovaire	25
I.5.15. Le cancer du poumon.....	25
I.5.15.1. 1. Définition.....	26
I.5.15.2. Symptômes	26
Chapitre II : BIOMARQUEUR DE DIAGNOSTIC DU CANCER	
II.1.Définition.....	27
II.2. Rôle des biomarqueurs dans le diagnostic et pronostique	27
II.3. Rôle des biomarqueurs dans la surveillance après traitement-Récidives et métastases....	28
II.4.Technologies utilisées pour la découverte de biomarqueur.....	28
II.5. Les marqueurs tumoraux sériques	30
II.5.1 .Antigènes tumoraux.....	30

II.5.1.1. Antigènes onco-fœtaux.....	30
II.5.1.1.1. Alfa-fœto-protéine (AFP).....	31
II.5.1.1.2. Antigène carcino-embryonnaire (ACE).....	31
II.5.1.1.3. Antigènes spécifiques d'organes (Ca).....	32
II.5.1.1.4. Carbohydate 15.3 (Ca 15.3).....	32
II.5.1.1.5. Carbohydate 19.9 (Ca 19.9).....	32
II.5.1.1.6. Carbohydate 12.5 (Ca 12.5).....	33
II.5.1.1.7. Squamous cell carcinoma (SCC).....	34
II.5.1.1.8. CYFRA 21.1.....	34
II.5.2. Enzymes.....	34
II.5.2.1. Antigène prostatique spécifique ou PSA.....	34
II.5.2.1.1. Définition.....	34
II.5.2.1.2. Test de dépistage du PSA.....	35
II.5.2.1.3. Le dosage d'APS.....	36
II.5.2.2. Enolase NeuroSpécifique (NSE).....	36
II.5.2.2.1. Définition.....	36
II.5.2.2.2. Le prélèvement.....	37
II.5.2.2.3. Variations pathologiques.....	37
II.5.2.3. Lactico-déshydrogénases (LDH).....	37
II.5.2.4. Définition.....	37
II.5.2.4.1. La phosphatase alcaline.....	38
II.5.2.4.2. Définition.....	38
II.5.2.4.2. Intervalles de référence.....	38
II.5.3. Hormones.....	39
II.5.3.1. ACTH.....	39
II.5.3.1.1. Définition.....	39
II.5.3.1.1.2. Dosage de L'ACTH.....	39
II.5.3.2. HCG.....	41
II.5.3.2.1. Définition.....	41
II.5.3.2.2. Dosage de l'HCG.....	41
II.5.3.2.2.1. Pour le dosage sanguin.....	41

II.5.3.2.2.2. Pou le dosage.....	42
II.5.3.3.Thyroglobuline (TG).....	43
II.5.3.3.1. Dosage de La thyroglobuline (Tg).....	43
II.5.3.4.Thyréostimuline ou TSH ou Thyro-Stimuline Hormone	43
II.5.3.4.1. Dosage de la TSH dans le sang	43
II.5.3.5.Calcitonine Ou Thyrocalcitonine.....	43
II.5.3.5.1. Dosage sanguin.....	44
II.6. Biomarqueurs tumoraux tissulaires.....	46
II.6.1. Marqueurs cycle cellulaire	46
II.6.1.1. Anti-oncogène p53.....	46
II.6.1.2. Cycline E	46
II.6.1.3. P21.....	46
II.6.1.4. P27.....	46
II.6.1.5. Marqueurs l'apoptose	47
II.6.2. Marqueurs de prolifération cellulaire	47
II.6.2. ki 67.....	47
II.6.2.2. Facteur de croissances	47
II.6.2.2.1. EGF	47
II.6.2.2.2. EGF-R	47
II.6.2.2.3.TGF-A	47
II.6.2.2.4.TGF- B	48
II.6.3. Angiogénèse	48
II.6.3. La densité des micro-vaisseaux (DMV)	48
II.6.3.2. Le basic fibroblast growth factor FGF)	48
II.6.4. Adhésio cellulaire et matrice extra-cellulaire	48
II.6.4.1. Cadhérines	48
II.6.5. Cyclooxygénase	49
II.6.5.1.La cyclooxygénase (cox-1)	49
II.6.5.2.Cyclooxygénase (cox-2)	49
Conclusion générale	49
Références bibliographiques	50

Resumé et mots-clés

LISTE DE FIGURES

Numéro	Titre	Page
Figure 1	Caractéristiques fonctionnelles acquises par les cellules tumorales.	04
Figure 2	Stratégies thérapeutiques pour restaurer l'apoptose.	05
Figure 3	Classes de gènes participant au processus métastatique.	07
Figure 4	Facteurs déclenchant le switch angiogénique.	08
Figure 5	Le mécanisme de cancérogenèse.	09
Figure 6	Cascade métastatique : les différentes étapes se produisant successivement dans la tumeur primaire, dans la circulation et dans l'organe cible.	10
Figure 7	Cancer du sein.	16
Figure 8	Symptôme cancer de sein.	17
Figure 9	Cancer de la thyroïde.	19
Figure 10	Schéma du cancer de foie.	21
Figure 11	Schéma du cancer de l'estomac.	22
Figure 12	Schéma de cancer du côlon ou du rectum.	23
Figure 13	Cancer de l'ovaire.	25
Figure 14	Le taux du PSA.	36

LISTE DES TABLEAUX

Numéro	Titre	Page
Tableau 1	Taux de détection, stade de révélation du cancer et taux de curabilité en fonction de la valeur du PSA.	34
Tableau 2	Valeur du PAL dans sérum hommes et les femmes.	37
Tableau 3	Analyse de l'ACTH.	39
Tableau 4	Principaux marqueurs tumoraux : localisations et pathologie.	44

Liste des Abréviations

- ***ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- ***PARP** : Poly ADN Ribose Polymerase.
- ***Bcl-2** : B Cell Lymphoma protein 2, protéine 2 de lymphome des cellules B.
- ***MCL1** : Myeloid cell leukemia-1.
- ***Bcl-xL** : Bataillon de Chars Légers.
- ***BH3-Only** : Bcl-2 Homology domain 3 domaines 3 .
- ***TGF** : Facteur de Croissance Transformant .
- ***TGF** : Facteur de Croissance Transformant .
- ***PDGF** : Facteur de croissance dérivé des plaquettes .
- ***NK** : Natural killer.
- ***AC** : Anti Corps.
- ***ARN** : Acide ribonucléique.
- * **EGFR** : Epidemial growth factor receptor.
- ***VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor.
- ***FGF** : Fucking Get Fucked. facteur de croissance basique des fibroblastes.
- ***RI** : Radiations ionisantes.
- ***HTLV1** : Human T cell leukemia/lymphoma virus type 1.
- ***HIV** : Virus de l'Immunodéficience Humaine.
- ***LLC** : Leucémies lymphoïdes chroniques.
- ***SNC** : Système nerveux central.
- ***LCR** : Lliquide céphalorachidien .
- ***HTA** : Hypertension artérielle.
- * **HPV** : Papillomavirus humains.
- ***MT** : Marqueurs tumoraux.
- ***CEA** : Antigène carcino-embryonnaire.
- ***CA** : Carbohydrate.
- ***AFP** : Alfa-fœto-protéine.

- ***HCG** : Hormone gonadotrophique chorionique.
- ***SNPs** : Single Nucléotide Polymorphisme.
- ***PSA** : Antigène prostatique spécifique.
- ***ECG** : Electrocardiogramme.
- ***ARNm** : Acide Ribonucléique messager.
- ***kDa** : Kilo Dalton.
- ***µg.L⁻¹** : Microgramme.litre⁻¹.
- ***DF3** : Fibres diététiques.
- ***PEM** : Polymorphic Epithelial Mucin codée par le gène .
- ***BG** : Bataillon du génie.
- ***SCC** : Squamous cell carcinoma.
- ***ELISA** : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
- ***RTUV** : Facteurs professionnels des tumeurs de vessie.
- ***TVNIM** : Tumeur vésicale non-infiltrant le muscle.
- ***HK3** : Famille des kallikréines.
- ***HBP** : Hyperplasie bénigne de la prostate .
- ***CaP** : Carcinome prostatique .
- ***NSE** : Neuron Specific Enolase.
- ***APUD** : Amine Precursor Uptake Décarboxylation.
- ***LDH** : Lactico-déshydrogénases.
- ***PAL** : phosphatase alcaline.
- ***ACTH** : Adrénocorticotrophine.
- ***POMC** : pro-opiomélanocortine.
- ***DHEA** : Déhydroépiandrosterone.
- ***IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique.
- ***CRH** : Corticotropin releasing hormone(corticolibérine).
- ***EDTA** : Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique.
- ***CRF** : Centre de Rééducation Fonctionnelle.

***TG** : Thyroglobuline.

***P53** : Protéine 53.

***CDK2** : Kinases dépendantes des cyclines 2.

***ki 67** : Kinase Inhibitor.

***G0** : Gap0.

***(G1, S, G2, M)** : phases du cycle cellulaire.

***EGF** : Epidermal Growth Factor.

***DMV** : Densité des micro-vaisseaux.

***BFGF** : Basic fibroblast growth factor .

***COX** : Cyclooxygénase.

***MT** : Marqueur Tumorale.

***AFP** : Alfa-fœto-protéine .

***ACE** : Antigène carcino-embryonnaire.

***Ca** : Antigènes spécifiques d'organes.

***Ca 15.3** : Carbohydate 15.3.

***PEM** : Polymorphic Epithelial Mucin .

***Ca 19.9** : Carbohydate 19.9 .

***Ca 12.5** : Carbohydate 12.5 .

***SCC** : Squamous cell carcinoma .

***CYFRA 21.1** : Cytokératines 19 fragment antigen 21.1.

***HBP** : Hyperplasie Bénigne de la Prostate .

***NSE** : Neuron Specific Enolase.

***PAL**: phosphatase alcaline .

***DHEA**: DéhydroEpiandrostérone Androstènedione.

***HCG**: Hormone Gonadotrophique Chorionique.

***TG** :Thyroglobuline.

***p53** : Proteine 53.

***cdk2** : kinases dépendantes des cyclines 2 .

***p21** : Protéine 21.

***p27** : Protéine 27.

***TSH** : Thyréostimuline ou Thyro-Stimuline Hormone .

***TRH** : Thyrotropin Releasing Factor.

***T3** : Triiodothyronine.

***T4** : Thyroxine.

***BFGF** : Basic Fibroblast Growth Factor.

***IKDC** : Interferon gamma producing killer dendritic cells.

***S159** : Site tumoral 159.

Introduction générale

Les cancers sont les maladies très grave et le plus fréquent dans le monde (**David B ., 2013**), actuellement plus d'un 22 millions des personnes sont les atteintes et environ 10 millions se voient les diagnostiquer chaque année (**A.L.S.L.C.O.C ., 2004**).

Selon l'Organisation Mondiale de Santé attribue « Cancer est un terme général appliqué à un groupe de plus d'une centaine des maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme (**Sow M.L., 2013**), Il est la transformation d'une cellule normale en une cellule anormale (cancéreuse) (**Costes V. et Chatelet F.P., 2005**), il causé par des nombreux facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux (l'alimentation, le tabac, le rayonnement solaire et l'exposition professionnelle...etc.) peuvent concourir au développement du cancer et agir à différentes phases de la cancérogenèse (**Mihoubi A., 2008**).

Le cancer une maladie chronique multifactorielle se forme par des processus long qui se déroulent en plusieurs étapes, progressant le plus souvent d'une lésion précancéreuse (**Agag F., 2012**). Puis les cellules anormales précancéreuse se multiplient beaucoup plus rapidement que les cellules saines, elles peuvent former un amas appelé tumeur ou lésion (**Anthony Z., 2010**), il peut construire lui-même les vaisseaux sanguins qui vont l'approvisionner en oxygène et nutriments (**Linda L.K ., 2011**).

Selon les dernières statistiques de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), Il y a plus d'un 405.000 nouveaux cas de cancer sont enregistrés annuellement en 2012 sur les 48 wilayas d'Algérie (**Wafia A., 2012**). Ainsi, d'après l'OMS on a trouvé que les différents types du cancer les plus fréquents sont 20 types. Parmi les ont savoir le cancer des Vessie, du col d'utérus et Colo rectum, prostate, ovaire, estomac et le cancer des poumons qu'est le plus fréquent chez les hommes dû à la consommation du tabac, le cancer du sein, le plus fréquent qui représente la première cause de mortalité de plus d'un 4500 décès par an chez les femmes (**Agag F., 2012**).

Des tests permettent de les détecter les marqueurs tumoraux à partir d'un simple prélèvement sanguin ou à partir d'un échantillon tumoral prélevé au cours d'un acte chirurgical.

Ces biomarqueurs sont utilisés pour le diagnostic mais aussi pour suivre l'évolution d'un cancer (**Dominique B., 2013**). Le diagnostic est le processus permettant d'identifier la cause sous-jacente la présence d'un cancer (**Sharon S., 2010**), et il détermine les marqueurs tumoraux (sont des molécules produites en excès par les cellules cancéreuses) (**Hamdan R., 2012**).

L'intérêt du diagnostic de cancer est pour suivre l'évolution d'un cancer, c'est-à-dire l'augmenter les chances de guérir, aussi il permet de détecter les symptômes possibles du cancer, il est clé d'un traitement plus léger et plus efficace. Découvrez toutes les raisons d'y adhérer (I.N.V.S., 2007).

Le but de notre étude consiste à étudier le cancer, pour cela on a basé sur une étude théorique répartie en deux chapitres ; le premier chapitre étudie les cancérologies tandis que les biomarqueurs de diagnostic des différents cancers, sont détaillés dans le second chapitre. Ce dernier est suivi d'une conclusion générale.

Chapitre I

Chapitre I : Cancérologie

I.1. Définition

Cancérologie, aussi appelée l'oncologie ou carcinologie, est l'étude de tous les types de tumeurs cancéreuses, ces dernières étant des multiplications anarchiques de certaines cellules du corps humain. Il est une pathologie caractérisée par la présence d'une (ou de plusieurs) tumeur maligne formée à partir de la transformation par mutations ou instabilité génétique (anomalies cytogénétiques), d'une cellule initialement normale (**Pierrick H., 2013**).

Le cancer constitue une pathologie multi-causale caractérisée par une prolifération cellulaire anormale, anarchique au sein d'un tissu ou d'un organe, qui se répand ultérieurement à travers tout le corps, aboutissant à la mort de l'organisme. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le cancer est l'une maladie grave et que l'accumulation de mutations contribuant au développement du cancer est engendrée par différents facteurs environnementaux mutagènes (**Morris C., 2012**).

La transformation cellulaire tumorale se traduit notamment par une perte de contrôle du cycle cellulaire, une insensibilité à l'apoptose, des anomalies de la réparation de l'ADN. Les cancers sont alors classés selon le type de la cellule dans lequel se l'est produite la première transformation (lymphomes, carcinomes, sarcomes) ; cette première cellule maligne s'étant ensuite divisée, formant la tumeur primaire constituée de cellules clonales (cancéreuse) (**Mae Wan H., 2012**).

I.2. La cellule cancéreuse

La maladie cancéreuse se caractérise par l'envahissement progressif de l'organe d'origine, puis de l'organisme entier, par des cellules devenues peu sensibles ou insensibles aux mécanismes d'homéostasie tissulaire et ayant acquis une capacité de prolifération indéfinie (immortalisation). Ces cellules dérivent d'une (monoclonales) ou de plusieurs cellules d'origine (**CoPath., 2011**).

Les particularités des cellules tumorales sont liées à l'accumulation d'anomalies de leur génome (génotype). Ces anomalies sont le plus souvent acquises au cours de la genèse tumorale, mais certaines peuvent être d'origine héréditaire (prédispositions familiales). Les clones tumoraux peuvent perdre ou conserver, certaines caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des cellules originelles, ou en acquérir de nouvelles (= phénotype). Ces modifications vont s'inscrire à la fois dans le noyau, dans le cytoplasme et sur la membrane des cellules pathologiques (**Costes V. et Chatelet F.P., 2005**).

I.2.1. Caractéristiques d'une cellule cancéreuse

L'ensemble du processus de cancérogenèse (Figure.1) correspond à l'accumulation d'altérations génétiques conduisant à la dérégulation de la prolifération cellulaire et de l'homéostasie tissulaire (Éric G., 2010).

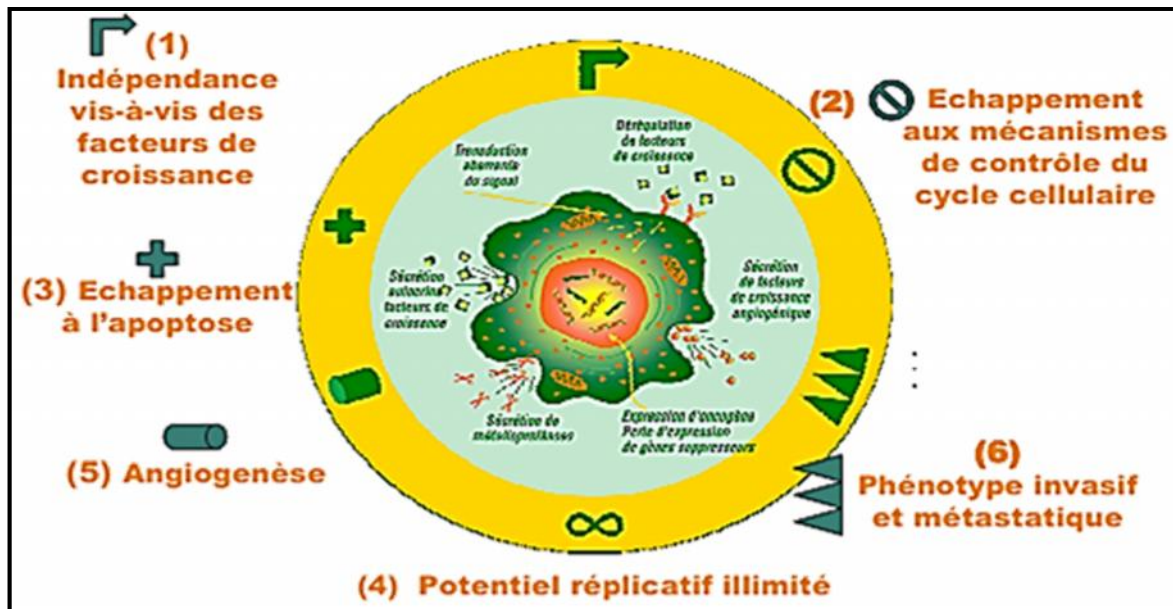


Figure 1 : Caractéristiques fonctionnelles acquises par les cellules tumorales (Eric G., 2010).

I.2.1.1. Résistance à l'apoptose

L'apoptose des cellules cancéreuses, l'apoptose ou « mort cellulaire génétiquement programmée » étant un mécanisme physiologique d'homéostasie par lequel l'organisme se débarrasse de ses cellules endommagées, vieilles, tandis qu'il permet le modelage de la forme durant l'embryogénèse (Green DR. et Kroemer G., 2004).

L'apoptose résulte de la perméabilisation de la membrane externe mitochondriale avec ouverture de pores qui permettent la libération dans le cytoplasme de molécules activatrices des caspases, en premier lieu, la libération du cytochrome C oxydé (Vaughn A.E. et Deshmukh M., 2008). Cette libération de molécules activatrices des caspases (9 et 3 notamment) va conduire à la fragmentation du noyau (dont témoigne le clivage de la PARP) et de la cellule, sous forme de débris, qui vont être éliminés par les macrophages (Yip K.W. et Reed J.C., 2008).

L'apoptose est sous contrôle de gènes, qui codent pour des protéines pro- et anti-apoptotiques, et résulte en définitive de l'équilibre entre ces deux types de protéines, appartenant toutes à la famille Bcl-2 (figure.2) (Susnow N. et al., 2009).

Il semble que les protéines pro-apoptotiques (Bak, Bax) déclenchent l'apoptose, en étant « transloquées » du cytoplasme vers la mitochondrie, après avoir inhibé par liaison directe les protéines anti-apoptiques (type Bcl-2, MCL1, Bcl-xL) se trouvant à la surface des mitochondries, (figure.2), ou agissent par des mécanismes indirects faisant intervenir la sous-famille des protéines pro-apoptotiques « BH3-only » : Noxa, Pum, Bad, etc. (figure.2) (Willis SN. et al., 2005).

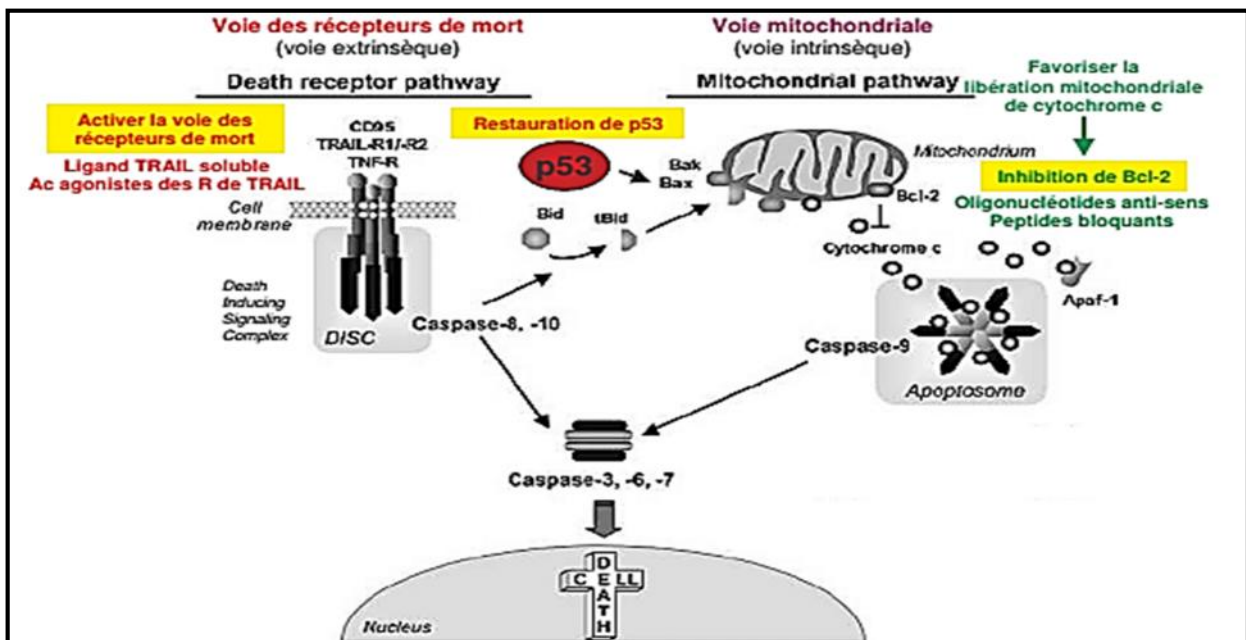


Figure 2. Stratégies thérapeutiques pour restaurer l'apoptose (Eric G., 2010).

I.2.1.2. Prolifération illimitée : immortalité

Réactivation de la télomérase : Les cellules normales sont programmées pour un nombre limité de dédoublements (environ 60–70 in vitro). Aux extrémités des chromosomes se trouvent des séquences répétitives (télomères) qui sont érodées à chaque réplication de l'ADN. Leur disparition induit un arrêt de la prolifération (G0) (figure.1). Dans la plupart des cellules tumorales, il existe un maintien des télomères au cours des réplifications successives. Ceci est dû à la surexpression des télomérases, qui sont les enzymes capables d'ajouter des séquences répétées à l'extrémité des chromosomes (John L., 2008).

L'acquisition de facteurs de croissance autocrines : les cellules cancéreuses synthétisent et secrètent des facteurs de croissance destinés à la stimulation de leur multiplication propre. 4 polypeptides ont été identifiés : facteur de croissance transformant (TGF β), facteur de croissance transformant (TGF α), facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), bombésine (**Omar D. et al., 2004**).

I .2.1.3. Échappement tumoral à la réponse immunitaire

De nombreux travaux ont mis en évidence différents mécanismes moléculaires permettant à la tumeur d'échapper ou d'interférer avec la réponse immunitaire anti-tumorale. Ces mécanismes d'échappement peuvent être classés en plusieurs catégories, selon qu'ils sont inhérents aux cellules cancéreuses, au microenvironnement tumoral ou aux effecteurs du système immunitaire (**El Hage F. et al., 2008**)

Les mécanismes effecteurs de la réponse immune anti-tumorale sont : la cytotoxicité directe par les lymphocytes NK (NK = natural killer), les lymphocytes T cytotoxiques (CD8), ou les cellules dendritiques IKDC (Interferon gamma producing killer dendritic cells) ; la cytotoxicité médiée par les anticorps, qui paraît notamment très utile en thérapeutique, avec l'utilisation d'AC monoclonaux spécifiques de certains antigènes exprimés par les tumeurs (CD20, EGFR); la production de facteurs solubles capables de moduler la réponse inflammatoire locale et/ou l'angiogénèse, tels l'interféron gamma (**Dunn G.P. et al., 2004**).

I .2.1.4. Capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique

L'équipe de J. Massagué a récemment publié une classification de gènes impliqués dans le processus tumoral et métastatique . On pourrait distinguer 3 grandes classes de gènes (Figure.3) les gènes d'initiation métastatique qui vont agir sur la tumeur primaire pour ouvrir la voie des cellules tumorales à pénétrer dans la circulation ; les gènes de progression métastatique qui agiront sur la tumeur primaire et sur le site secondaire de colonisation ; les gènes de virulence métastatique qui n'agiront que sur le site secondaire pour participer à la colonisation de l'organe.

Ces gènes agissent en favorisant le développement métastatique après que les gènes de la tumorigénèse aient permis la transformation locale de la tumeur. Ces gènes participent également au recrutement de cellules souches de la moelle, de cellule endothéliale et de macrophages (**Nguyen D.X. et Massagué J., 2007**).

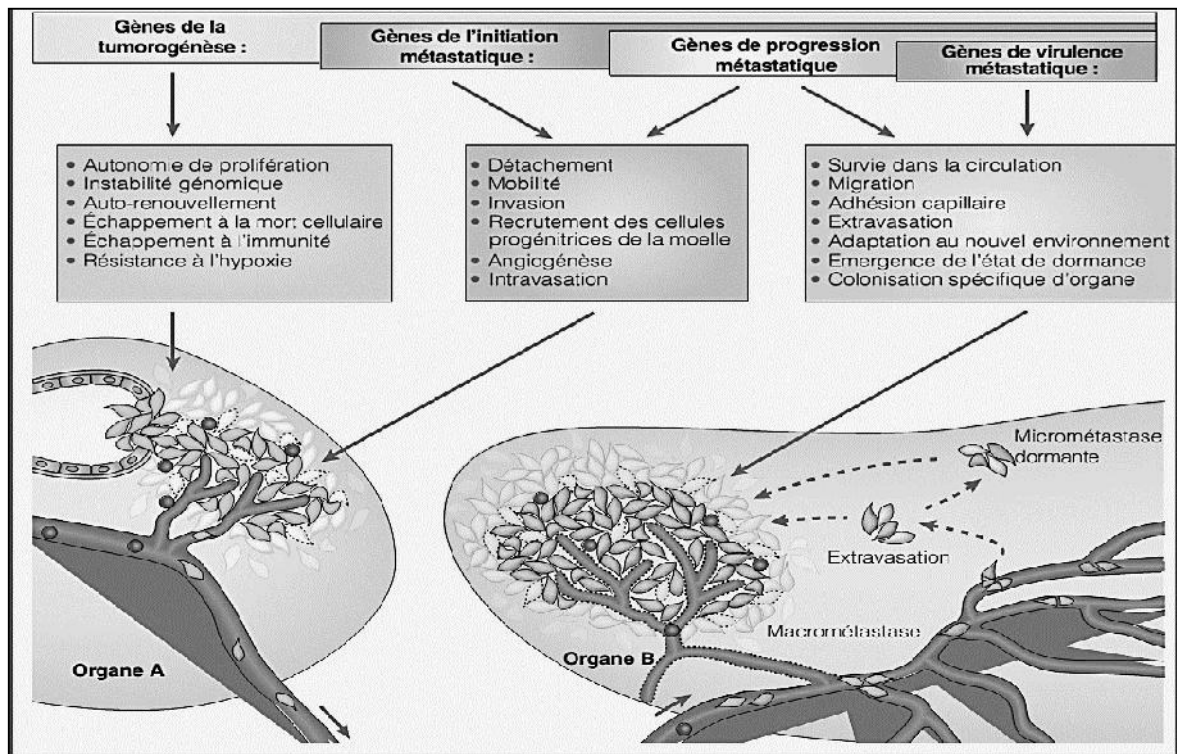


Figure 3. Classes de gènes participant au processus métastatique (Fidler I.J., 2003).

I.2.1.5. Capacité à induire l'angiogenèse

Il existe de nombreux facteurs génétiques (figure.4), mais également métaboliques ou inflammatoires responsables de l'activation ou de l'inhibition de l'angiogenèse. Le type tumoral comme la cascade métastatique S159 le site tumoral interviennent également dans leur contribution à favoriser ou non l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire notamment car chaque organe a un tissu stromal différent. Cela explique que tous les cancers n'ont pas la même « dépendance » à l'angiogenèse par des variations d'expression des molécules pro et anti-angiogéniques (Carmeliet P. et Jain R.K., 2000).

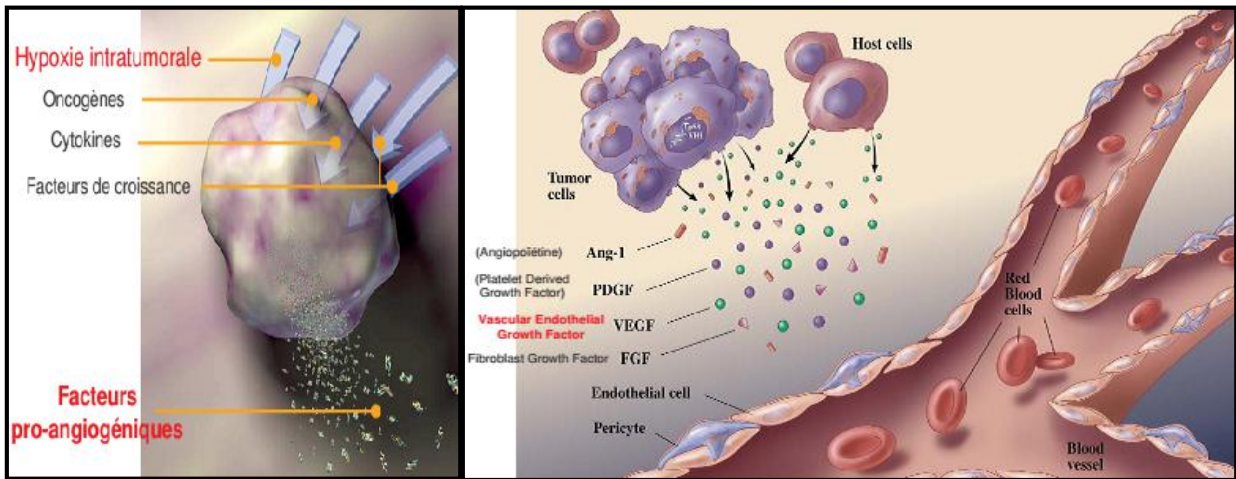


Figure 4. Facteurs déclenchant le switch angiogénique (Eric G., 2010).

Il faut enfin bien comprendre que ce phénomène d’angiogenèse favorisant la croissance tumorale et la diffusion métastatique met en jeu non seulement les cellules tumorales mais aussi le microenvironnement tumoral dont on sait qu’il est déterminant dans le processus métastatique. Il apporte à la tumeur un grand nombre de cellules : lymphocytes, éosinophiles, fibroblastes, neutrophiles, mastocytes, macrophages et des vaisseaux sanguins le tout « baignant » dans un tissu interstitiel riche en collagène et en laminine. Quand la métastase va croître dans l’organe cible elle va également reproduire ces phénomènes d’angiogenèse pour grossir elle-même (Yancopoulos G.D. et al., 2000).

I.2.2. Les étapes de cancérisation

Un cancer peut se former dans n’importe quels tissus. Chez les adultes, il se développe habituellement sur plusieurs années, voire des dizaines d’années. On peut diviser la formation d’une tumeur maligne en trois étapes qui sont chacune indispensables à l’apparition d’un cancer (David S.S., 2009).

I.2.2.1. Première phase : l’initiation

Le matériel génétique d’une cellule est endommagé ; il s’agit d’un événement fréquent. La fumée de cigarette, l’amiante, les substances cancérogènes présentes dans les aliments ou un surplus de radicaux libres peuvent causer un tel dommage. La plupart du temps, l’organisme répare l’erreur grâce à ses mécanismes naturels (Figure.5). Si l’erreur est irréparable, la cellule meurt. On parle alors d’apoptose ou de « suicide » cellulaire. Lorsque ces mécanismes ne fonctionnent pas, la cellule endommagée entre en phase de « promotion » (Armitage P. et Doll R., 2013).

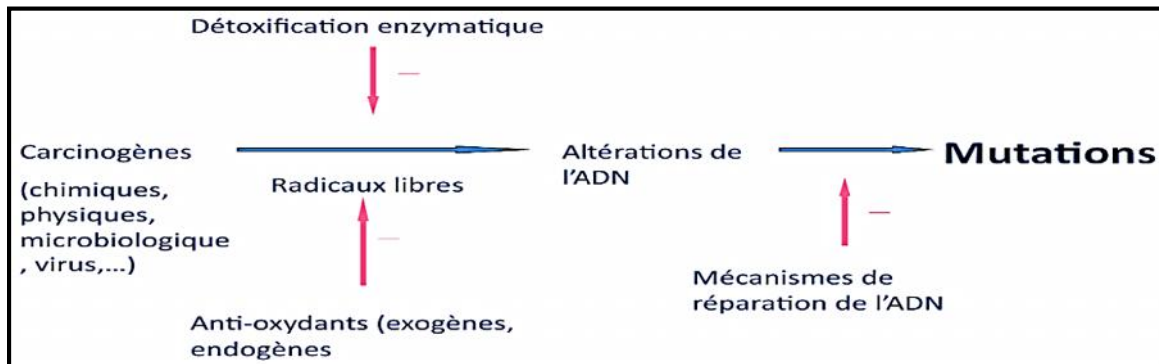


Figure 5 : Le mécanisme de cancérogenèse (Eric R., 2012).

I.2.2.2. Deuxième phase : la promotion

Des facteurs extérieurs vont stimuler ou non la formation d'une cellule cancéreuse. Il peut s'agir des habitudes de vie, favorables ou défavorables, comme le tabagisme, l'activité physique, l'alimentation ou de facteurs liés à la pollution et la qualité de l'environnement (David S.S., 2009).

I.2.2.3. Troisième phase : la progression

Les cellules prolifèrent et la tumeur se forme. Dans sa phase de croissance, la tumeur commence à provoquer des symptômes : des saignements, de la fatigue, etc. Dans certains cas, elles peuvent envahir d'autres parties du corps (on parle alors de métastases) (Eric R., 2012).

L'angiogenèse est un phénomène par lequel les organismes multicellulaires vont recruter de nouveaux vaisseaux sanguins pour leur permettre un apport en nutriment et surtout en oxygène et assurer leur croissance et/ou leur survie (Figure.6) (Omar D. et al., 2004).

Ce processus est régulé par une balance entre des molécules favorisant l'angiogenèse appelées pro-angiogéniques (VEGF, PDGF, FGF...etc) et des molécules la limitant appelées anti-angiogéniques (angiostatine, thrombospondine...) (Omar D. et al., 2004).

L'angiogenèse est indispensable à la croissance physiologique et à l'opposé l'absence de VEGF est létale (Fidler IJ., 2003). La dissémination cancéreuse succède à la phase locale au cours de laquelle les cellules cancéreuses arrivent au contact des vaisseaux, les détruisent et circulent dans le sang ou dans la lymphe, cette circulation est à l'origine des métastases (Omar D. et al., 2004).

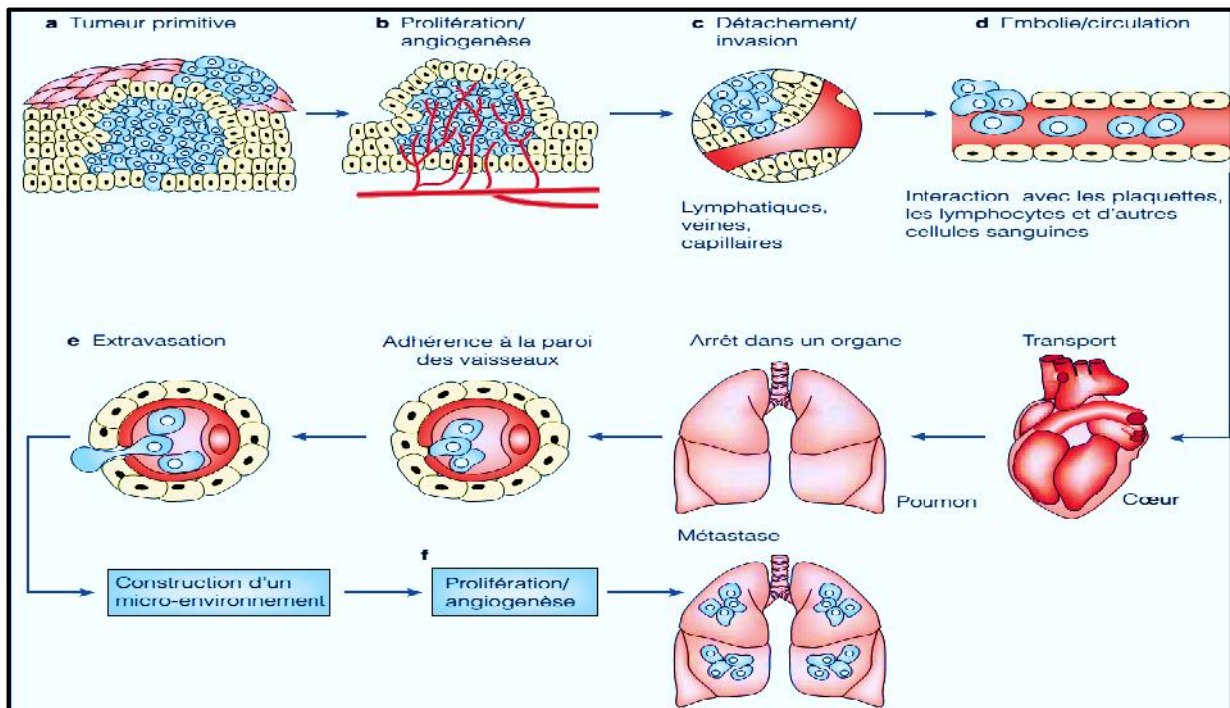


Figure 6 : Cascade métastatique : les différentes étapes se produisant successivement dans la tumeur primaire, dans la circulation et dans l'organe cible (**Fidler I.J., 2003**).

I.3. Facteurs de la cancérogenèse

I.3.1. Définition

Attribut ou caractéristique physiologique ou pathologique entraînant un risque plus élevé, pour l'individu chez lequel on le détecte, d'être frappé par telle ou telle affection (**Anthony Z., 2010**). La consommation excessive de cigarettes est un facteur de risques vis-à-vis du cancer du poumon. La définition de facteur de risque est donc vaste, celui-ci peut être acquis ou transmis, pathologique ou pas.

Les habitudes de vie (alcool, tabac, alimentation, pratiques sexuel es...), l'environnement (expositions à des agents cancérogènes chimiques ou physiques comme l'amiante ou les radiations), l'âge, les prédispositions génétiques sont tout autant de facteurs de risque connus pour favoriser l'apparition de certains cancers (**Helen B. et Jean Pierre D., 2004**). Un facteur de risque est un paramètre (clinique, biologique, ...) dont la présence est statistiquement associée avec une fréquence accrue de maladies (**Rosine G., 2008**).

I.3.2.Types de facteurs de risque

On peut distinguer, de façon non exhaustive, plusieurs catégories de facteurs de risque :

I.3.2.1. Cancérogénèse chimique

I.3.2.1.1. Tabac

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes. C'est le facteur majeur particulièrement pour les histologies épidermoïdes et les cancers à petites cellules. Le risque augmente avec la durée du tabagisme, la précocité de l'intoxication et la quantité de tabac quotidienne. Les facteurs de tabac brun, fumant des cigarettes sans filtres ont le risque le plus élevé de cancer proximal (**Rekia K. et Sana M., 2010**).

L'explosion spectaculaire des cancers broncho-pulmonaires attira l'attention, il y a une quarantaine d'années, sur le rôle du tabac. Selon de nombreuses enquêtes épidémiologiques, le tabac est responsable de plus de 90% des cancers bronchiques. Le risque est d'autant plus importante qu'on fume beaucoup, depuis longtemps, qu'on inhale la fumée et qu'on a commencé jeune. Les tabac est responsable de 30% des décès le cancer chez l'homme et de l'incidence croissante des cancers bronchique chez la femme. (**Jean Pierre W., 2009**).

I.3.2.1.2. Alcool

Une forte consommation d'alcool entraîne le cancer de la cavité buccale, Du pharynx, du larynx de l'œsophage et du foie, et peut augmenter le risque du cancer du sein et du cancer colorectal. Le risque est lié de manière linéaire à la consommation quotidienne moyenne (**O.M.S., 1999**).

L'association alcoolo-tabagique est retrouvée dans 75% des cancers des VADS. L'alcool agit par irritation chronique des muqueuses, ce qui facilite la pénétration et l'action carcinogène des goudrons du tabac et par des carences nutritionnelles. Le risque de l'intoxication alcoolo tabagique multiplie le risque de 35 fois par rapport aux non consommateurs (**Rosine G., 2008**).

I.3.2.1.3. Alimentation

L'excès d'apport calorique par rapport à la dépense énergétique est corrélé à un risque accru de cancers du sein, de la prostate, de l'endomètre, du colon et rectum. Bien que les agents

alimentaires et le mécanisme d'action ne soient pas clairement identifiés, le rôle des graisses d'origine animale est admis (**Etienne C., 2008**).

I .3.2.2.Médicaments à potentiel cancérigène

Lamé de ciné moderne dispose de centaines de médicaments dont la plupart sont essentiel sa traitement efficace d'une grande variété de pathologies humaines. Il est apparu qu'une petite fraction de ces médicaments avait un effet secondaire cancérigène pour l'homme. Ceci est plus probablement le cas de certains médicaments qui doivent être administrés à forte dose ou sur des périodes prolongées. Lorsqu'il existait des alternatives plus sûre set non cancérigènes, ces médicaments ont été retirés de la pratique médicale.

Dans certains cas, comme pour le traitement de pathologies qui seraient mortelles autrement, comme un cancer métastasé, le risque d'utilisation de ces médicaments présentant un danger cancérigène est plus que contre balancé par le bénéfice immédiat apporté au patient Parmi ces médicaments possédant un effet cancérigène chez l'homme, on trouve des médicaments et combinaisons de médicaments antinéoplasiques (**Selbey J.V. et al., 1996**), des hormones et antagonistes d'hormones (**I.A.R.C., 1998**), des immunosuppresseurs, et un petit nombre d'autres agents (**I.A.R.C., 1996**).

I .3.2.3. Cancérogenèse physique

I .3.2.3.1. Radiations ionisantes (RI)

Les radiations ionisantes agissent par lésion de l'ADN du noyau et par ionisation de l'eau. La radiolyse de l'eau est la fragmentation d'une molécule d'eau soumise à l'action des RI avec production de radicaux libres, eux-mêmes toxiques pour les molécules voisines. Les lésions de l'ADN, mutations et aberrations chromosomiques entraînent le plus souvent une mort cellulaire retardée mais les lésions géniques non létales peuvent initier un processus de transformation maligne (**Denis Q. et al ., 2008**).

I .3.2.3.2.Rayons ultraviolets

Le rayonnement solaire, plus spécifiquement son composant ultraviolet, entraîne un mélanome cutané malin et le cancer cutané de type nommé le nome. L'exposition cutanée au rayonnement solaire lèse l'ADN, mais aussi la conversion de l'acide trans-urocanique en acide cis-

urocanique, provoquant des lésions cellulaires et aboutissant à un cancer. L'incidence du cancer cutané augmente rapidement dans les populations à peau claire (**I.A.R.C., 1992**).

I.3.2.4 Cancérogenèse virale

Certains rétrovirus sont directement oncogéniques, mais il n'existe d'exemple connu que chez l'animal. Chez l'homme, le rétrovirus HTLV1 s'intègre au hasard dans le génome, il est dépourvu d'oncogène mais contient un gène transactivateur (tax) capable d'activer les gènes de l'interleukine 2 et de son récepteur dans les lymphocytes T. ainsi le Virus oncogènes à ADN ne renferment pas d'oncogène de type v-onc (**Costes V. et Chatelet F.P., 2005**).

Le plus souvent ils semblent agir par trans-activation de gènes cellulaires (mutagénèse insertionnelle).d'autres virus agissent de façon plus indirecte : Le virus d'Epstein Barr induit chez les sujets immunodéprimés (HIV, endémie paludique, transplantés) une intense prolifération polyclonale des lymphocytes B infectés et augmente ainsi le risque de survenue de translocations chromosomiques. Au cours de ces translocations somatiques peuvent se produire des juxtapositions accidentelles de gènes, capables d'activer des proto-oncogènes : la translocation : juxtaposition de c-myc et du gène de la région constante des immuno-globulines (**Costes V. et Chatelet F.P., 2005**).

I.3.2.5. Facteurs génétiques de la cancérogenèse

Les syndromes de cancers héréditaires, Impliquant généralement des mutations des lignées germinales des gènes Suppresseurs de tumeurs ou réparateurs de l'ADN, peuvent représenter jusqu'à 4% de l'ensemble des cancers (**Knudson AG.J ., 1971**).

I.5. Les types des cancers

I.5.1. Le cancer du sang (leucémie)

I.5.1.1. Définition

Le terme "leucémie" a été introduit en 1845 par le médecin allemand Rudolf Virchow (1821-1902) pour décrire le "sang blanc", qui est l'aspect du sang périphérique dans lequel, au lieu des globules rouges, on trouve en majorité des précurseurs de globules blancs, parfois des cellules très jeunes, non-différenciées, dites "blastes". Dans d'autres formes, telles que les leucémies chroniques, la moelle osseuse et le sang périphérique sont envahis de cellules différenciées, normales, matures (**Arsène B ., 2009**).

Ces maladies évoluent vers des leucémies aiguës plastiques. D'autres exemples de cancers sanguins chroniques sont la polycythemia vera, la thrombocytémie essentielle et la leucémie myéloïde chronique, pour lesquels il se forme respectivement un nombre excessif de globules rouges, de plaquettes ou de granulocytes (**Arsène B ., 2009**).

Ces maladies sont clonales, ce qui signifie que toutes les cellules cancéreuses dérivent d'une seule cellule souche ou précurseur hématopoïétique, la "cellule souche cancéreuse" (**Arsène B ., 2009**).

I.5.1.2. Symptômes

I.5.1.2.1. Les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC)

Les symptômes, faiblesse physique, fatigue, difficultés respiratoires, perte d'appétit et de poids, n'apparaissent souvent qu'au bout de quelques mois, parfois années. Le patient peut aussi avoir de la fièvre. Le médecin peut constater un gonflement des ganglions lymphatiques, de la rate ou du foie (**S.C.C., 2004**).

I.5.1.2.2. Les leucémies aiguës

La leucémie aiguë se développe rapidement et ses symptômes peuvent surgir d'un jour à l'autre. Le manque de globules rouges se traduit par une baisse d'énergie et une grande fatigue. Le moindre effort physique provoque un essoufflement anormal (**Nicolas B., 2005**).

Les signes et symptômes de la leucémie aiguë sont les suivants : de la fièvre, parfois accompagnée de frissons ; une sensation d'état grippal ; parfois des signes d'inflammation (rougeur, chaleur, douleurs) (**Kipps T.J ., 2000**).

I .5.2. Cancer de système nerveux

I .5.2.1. Les tumeurs du système nerveux central

Les tumeurs du système nerveux central (SNC) sont des proliférations et dans la moelle épinière Les cellules cancéreuses ont tendance à se multiplier et à provoquer une augmentation de la taille de la tumeur (**Nicolas D., 2005**).

La pression dans la boîte crânienne augmente, les cellules du cerveau sont repoussées et risquent d'être détruites. Selon l'emplacement de la tumeur, divers troubles peuvent apparaître (vision, parole, motricité, équilibre) (**Nicolas D., 2005**).

I .5.2.1.1.Les tumeurs cérébrales bénignes

Les tumeurs cérébrales bénignes sont constituées de cellules qui croissent lentement. Bien qu'elles n'envahissent pas les tissus avoisinants, elles peuvent être à l'origine de symptômes importants si elles exercent une pression sur des zones sensibles du cerveau (**Marie D., 2010**).

I .5.2.1.2. Les tumeurs cérébrales malignes

Les tumeurs cérébrales malignes contiennent des cellules qui se multiplie en rapidement, leurs contours ne sont pas bien définis elles croissent rapidement et peu vent envahir et endommager des structures cérébrales importantes Toutes les lésions cérébrales me astatiques sont également considérées comme malignes (**Marie D., 2010**).

I .5.2.1.3.Les tumeurs cérébrales primaires

Les tumeurs cérébrales dites « primaires» sont celles qui se développent directement à partir des cellules du cerveau et de son enveloppe. Elles peuvent être bénignes ou malignes (**Audrey P., 2012**).

I .5.2.1.4 . Les tumeurs cérébrales secondaires

Les tumeurs cérébrales secondaires (ou métastatiques) sont constituées de cellules provenant d'un autre organe, le plus souvent des poumons, des seins, des reins ou de la peau (mélanome) (**Castel JP., 2006**).

I.5.2.1.5.Symptômes possibles

I.5.2.1.5.1.Tumeur d'un cerveau

Les symptômes d'une tumeur du cerveau sont dus à la pression exercée sur les tissus cérébraux Ils dépendent bien plus de la localisation de la tumeur et de la rapidité de croissance que de sa nature. L'analyse des troubles fonctionnels subis permet généralement de localiser la tumeur (**Guitumcer H ., 2010**).

I.5.2.1.5.2. Tumeur à la moelle épinière

Douleurs dans le thorax pour les tumeurs localisées au niveau de la poitrine douleurs au cou, aux bras, au dos ou aux jambes pour les tumeurs situées dans le cou ou le dos (**Jürg H., 2009**).

I.5.2.1.6.3. La ponction lombaire

Procédure qui consiste à introduire une aiguille entre les vertèbres lombaires afin de prélever du liquide céphalorachidien (L'analyse du LCR) permet de déceler l'éventuelle présence de cellules cancéreuses (Jürg H., 2009).

I.5.3. Le cancer du sein

Est un cancer qui se développe à partir des unités du cto-lobulaires (unités qui produisent du lait). En se multipliant de manière désordonnée (figure.7), les cellules malignes forment une tumeur qui s'attaque aux tissus sains avoisinants (Blogger., 2011).

Cette tumeur peut métastaser : propagation des cellules cancéreuses dans tout l'organisme. Il s'agit d'un cancer qui se développe dans le sein, généralement dans les canaux gala qui produisent le lait (figure.7). Il touche les femmes et les hommes, même si le cancer du sein masculin est rare (Reliable., 2013).

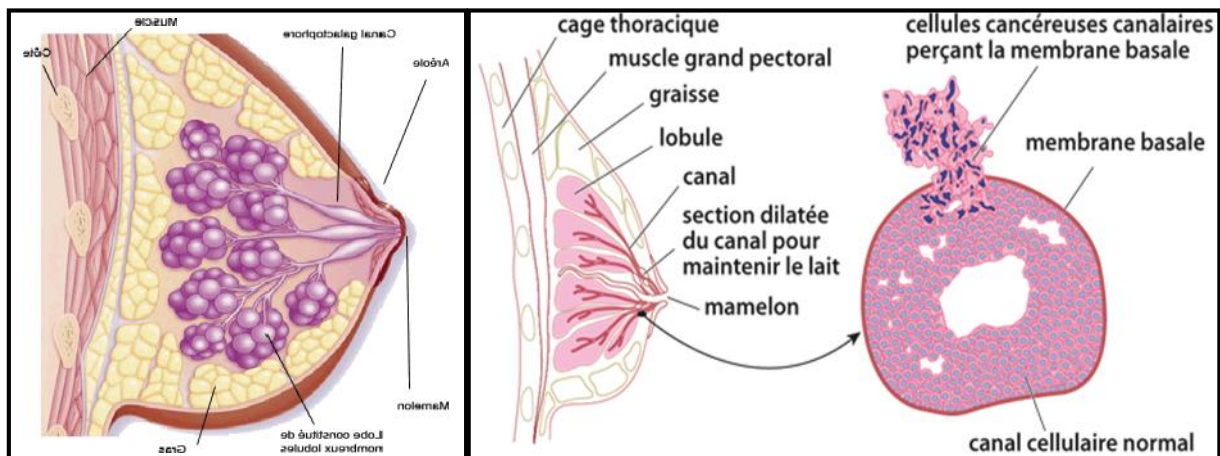


Figure 7 : Cancer du sein (L.N.C.C., 2008).

I.5.3.1. Les symptômes du cancer du sein

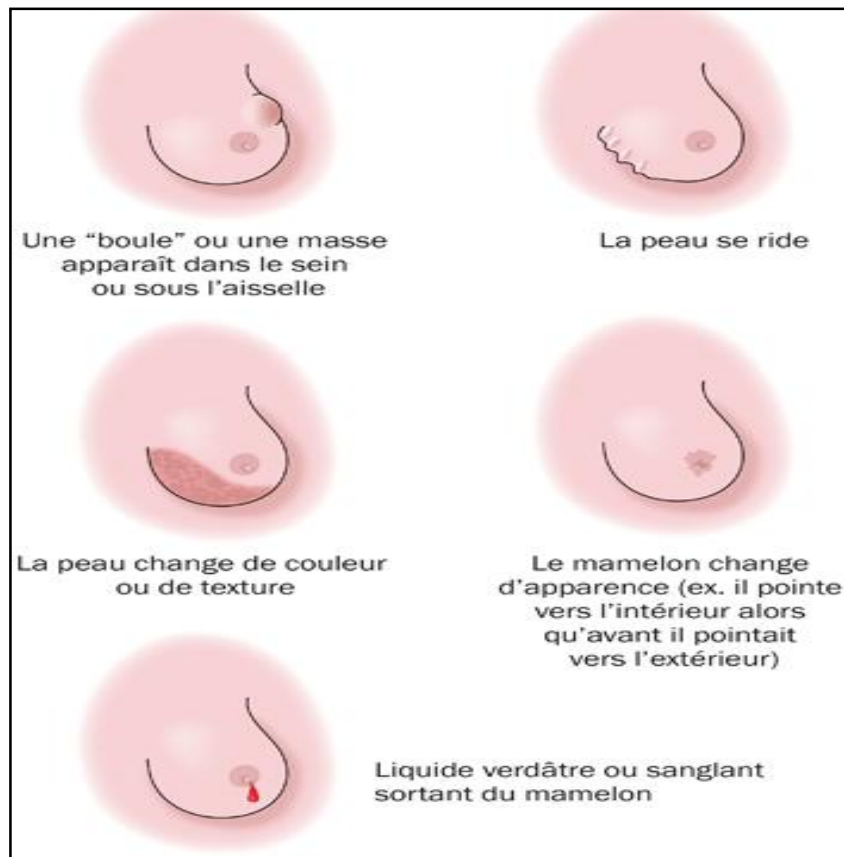


Figure 8 : symptôme cancer de sein (L.N.C.C., 2008).

La palpation du sein doit faire partie de l'examen gynécologique annuel que doit faire pratiquer toute femme dès le début de l'activité sexuelle. En raison de sa situation anatomique, le sein est facile à palper, surtout s'il est de volume moyen ou petit. Dans la plupart des cas, le cancer se manifeste cliniquement par un nodule que l'on peut découvrir à partir de 1 cm de diamètre environ, nodule plus ou moins profond, dur, habituellement non douloureux. Mais toute anomalie récente doit également attirer l'attention. (figure.8) (L.N.C.C., 2008).

I.5.3.2. Types de cancer du sein

I.5.3.2.1. Cancer in situ :

La prolifération épithéliale maligne est dans la lumière soit du canal galactophorique il s'agit alors d'un carcinome intracanaux. Soit des acini situés dans les lobules, il s'agit alors d'un carcinome intra lobulaire (Dominique B., 2004).

I .5.3.2.1.1. Carcinome intracanalair

Circonstance de découverte : microcalcifications à la mammographie, en augmentation croissante due au dépistage.

I .5.3.2.1.2. Carcinome intra lobulaire

De plus souvent de découverte fortuite, la fréquence est d'environ de 5 lobules renferment une prolifération épithéliale faite de cellules monomorphes, élargissant la lumière et réalisant ainsi l'image d'un sac de billes (**Dominique B ., 2004**).

I .5.3.2.2. Cancer infiltrant

Est un cancer envahissant le tissu mammaire, évoluant localement puis métastasant premier relais : ganglions axillaires (**Dominique B ., 2004**).

I .5.4. Le cancer du pancréas

I .5.4.1. Définition :

Le cancer du pancréas est dû à la formation d'une tumeur maligne, c'est-à-dire un amas de cellules anormales qui prolifèrent de manière incontrôlée et plus ou moins rapide, et qui menacent de se propager ailleurs dans l'organisme (**Asselah F., 1998**). Plus de 95 % des tumeurs pancréatiques touchent la région qui assure la fonction exocrine du pancréas. Ce sont généralement des adénocarcinomes (**Lallement M ., 2012**). Il est touché plus d'hommes que de femmes. Il survient le plus souvent après 55 ans (**S.C.C., 2014**). À cause de la consommation chronique et excessive d'alcool est sans doute le facteur de risque le plus sérieux, ce cancer peut survenir en l'absence de tout facteur de risque connu. (**L.N.C.C., 2013**)

I .5.4. 3. Symptômes de cancer du pancréas

Souvent, les phases initiales du cancer pancréatique ne s'accompagnent d'aucun symptôme (**Anonymes 2012**). Avec la croissance du cancer, les symptômes ci-après peuvent se produire : une douleur dans la partie supérieure de l'abdomen ou du dos ; une enflure des jambes à la présence d'un caillot sanguin dans les veines ; le jaunissement de la peau et du blanc des yeux, une urine sombre (symptômes de la jaunisse) ; une perte d'appétit ; une perte de poids inattendue (**Axel B., 2009**).

I.5.5. Cancer de la thyroïde

I.5.5.1. Définition

Le cancer de la thyroïde (figure. 9) est un cancer qui touche l'un des différents types cellulaires composant la thyroïde les cellules thyroïdiennes se renouvellent de façon constante et régulière (Olivier C., 2003).

Il arrive cependant que des anomalies surviennent dans certaines cellules, perturbant ainsi le cycle normal de croissance cellulaire. Les cellules anormales qui continuent de croître et de se reproduire de façon anarchique finissent par former une tumeur (Bringer., 2009).

Il existe quatre principaux types de cancer de la thyroïde : papillaire et folliculaire médullaire et anaplasique (Genzyme C., 2013).

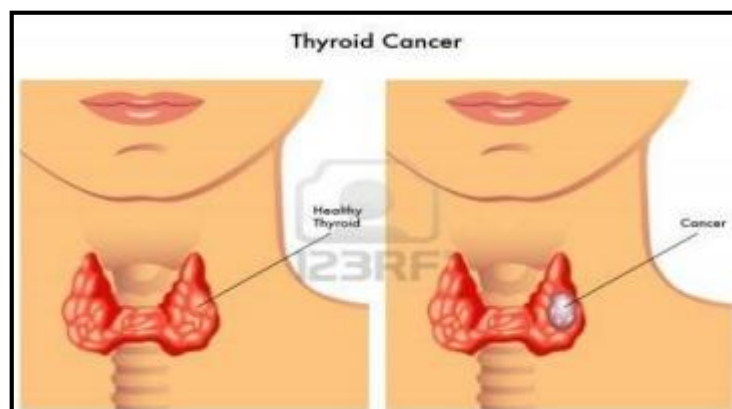


Figure 9 : Localisation de cancer de la thyroïde (S.C.C., 2008).

I.5.5.2. Symptômes de cancer de la thyroïde

Apparition progressive ; d'un nodule (masse) de la région médiane du cou ; d'une adénopathie latéro-cervicale (Ghanassia F., 2012) ; modification récente d'un goitre thyroïdien existant et ancien ; otalgie réflexe persistante (sans cause au niveau de l'oreille) ; très rarement des troubles hormonaux révèlent le cancer, modification de la voix dysphonie en rapport avec une paralysie de la corde vocale (compression du nerf récurrent) (Anonymes 2009) l'apparition d'une voix rauque ; des difficultés pour avaler ou pour respirer ; des douleurs dans le cou ou la gorge ; des ganglions lymphatiques gonflés à la base du cou (Axal B., 2009).

I .5.6. Cancer du rein

I .5.6.1. Définition

Le cancer du rein représente 2 à 3 % de l'ensemble des cancers, l'âge moyen de survenue est 62 ans et plus de 80 % des patients ont plus de 50 ans au moment du diagnostic (**Escudier B., 2006**).

Le cancer du rein est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme, elle est en augmentation régulière dans les pays industrialisés, mais probablement aussi du fait des changements de mode de vie (augmentation de l'obésité, de l'HTA pour les deux critères les mieux évalués) (**Lanz S., 2009**).

I .5.6.2. Les symptômes de cancer des reins

Hypertension artérielle, obésité, insuffisance rénale terminale, formes familiales avec mutations génétiques. Les signes révélateurs d'un cancer du rein ne sont pas spécifiques (**Asselah F., 2005**). Il peut s'agir de sang dans les urines (hématurie), de douleurs lombaires ou d'une altération progressive de l'état général, classiquement avec un peu de fièvre (**Ghanassia F., 2012**), un renflement dans abdomen, une perte de poids inexpliquée, une perte d'appétit (**V.U.A ., 2013**).

I .5.7. Cancer du Vessie

I .5.7. 1. Définition

Le cancer de la vessie est le deuxième cancer de l'appareil urinaire après celui de la prostate. Frappant principalement les hommes après 50 ans, et les seniors, il nécessite une prise en charge précoce. Des symptômes au traitement, découvrez l'essentiel sur cette maladie (**Carma T., 1995**).

I .5.7. 2. Symptôme de Cancer du Vessie

Il est facile de confondre les symptômes du cancer de la vessie avec ceux d'une infection de la vessie ou d'une infection urinaire, de calculs rénaux ou de troubles de la prostate. Ces symptômes sont : la présence de sang dans l'urine (le plus commun) ; de la douleur ou une sensation de cuisson lors de l'émission de l'urine ; un besoin urgent d'uriner ; l'impression de ne pas avoir vidé complètement sa vessie après avoir uriné ; des douleurs au bas du dos (**Paul M., 2004**).

I.5.8.Cancer de Foie

I. 5.8.1 .Définition

Le cancer primitif du foie se forme dans les cellules, les canaux biliaires, les vaisseaux sanguins ou les tissus conjonctifs du foie (figure.10). Cette forme de cancer n'est pas très courante. Le cancer primitif du foie est différent du cancer qui prend naissance ailleurs dans l'organisme pour se propager ensuite au foie (appelé cancer secondaire ou métastatique du foie) (**Eshwar K., 2013**).

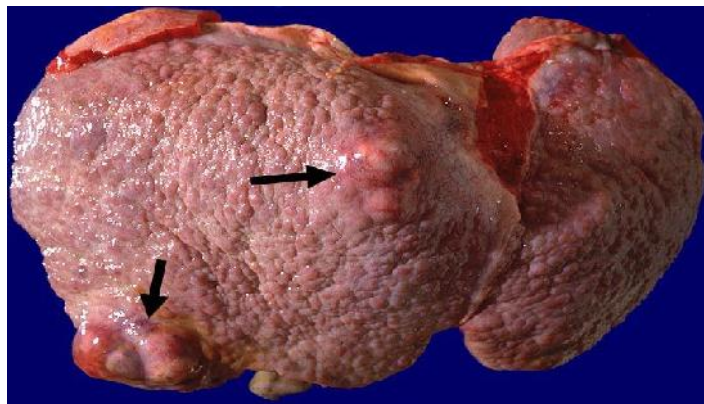


Figure 10 : Schéma du cancer de foie (**Deugnier Y., 1990**).

I. 5.8.2.Les symptômes

Le cancer du foie peut rester silencieux pendant assez longtemps avant que des signes d'anomalies surviennent. La plupart des symptômes, résultent des dégâts subis par le foie : ascite ; accumulation de liquide dans la région du foie et des intestins (**Balian A., 2009**), coloration jaune de la peau et du blanc des yeux ; fièvre ; fatigue et faiblesse ; nausée ; douleur abdominale ; perte d'appétit ; perte de poids ; confusion ; douleur au dos, dans l'abdomen ou autour de l'omoplate droite ; présence d'une masse dure sous la cage thoracique ; urine de couleur foncée ; selles de couleur grise ; hémorragie interne (**Deugnier Y., 1990**).

1.5.9. Cancer de l'Estomac

1.5.9.1. Définition

Le cancer de l'estomac, également appelé carcinome de l'estomac peut se développer à n'importe quel endroit dans l'estomac (**phil N.B ., 2007**). Il se forme dans les tissus qui tapissent l'estomac. La plupart des cancers de l'estomac se développent à partir de cellules de la couche

interne de l'estomac (la muqueuse) qui sécrètent et libèrent du mucus et d'autres liquides (figure.11). Ces cancers sont appelés adénocarcinomes et représentent environ 90 % des cancers de l'estomac (E.S.M.O., 2012).

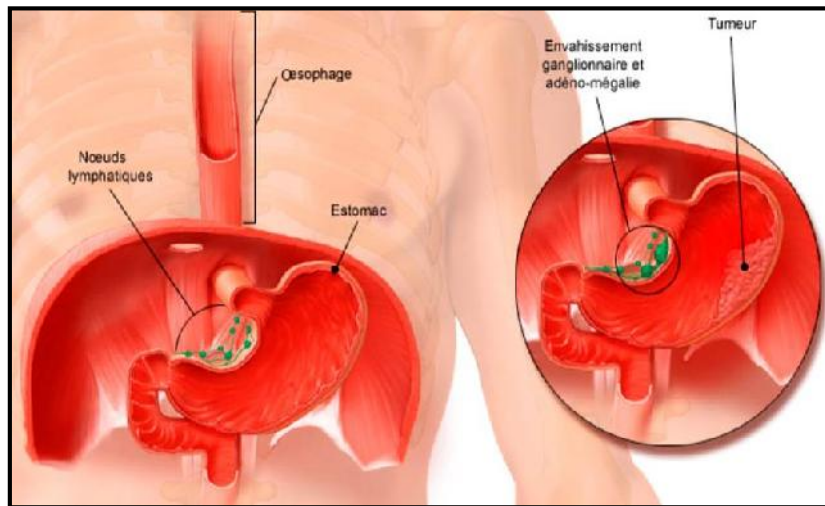


Figure 11 : Schéma du cancer de l'estomac (Eric A., 2010)

1.5.9.2. Symptômes

La sémiologie clinique du cancer gastrique est non spécifique. Les signes d'appel peuvent être un syndrome ulcéreux ; un syndrome dyspeptique ou une anorexie ; une complication hémorragique, une perforation ; une altération de l'état général ; une anémie ; phlébite ; une métastase (hépatique, ganglionnaire, pulmonaire...etc). Les adénocarcinomes situés au niveau des orifices (cardia ou pylore) peuvent, de plus, se manifester par un syndrome obstructif (dysphagie, vomissements...etc) (S.N.F.G.E., 1999).

1.5.10. Cancer de l'Œsophage

1.5.10.1. Définition

Le cancer de l'œsophage est une tumeur qui se forme dans les tissus qui tapissent l'œsophage. Les deux principaux types (E.S.M.O., 2012) :

Le carcinome épidermoïde qui est lié au tabagisme et à la consommation excessive d'alcool; et l'adénocarcinome, qui semble être plus étroitement apparenté aux brûlures d'estomac et à d'autres facteurs tels que les produits chimiques dangereux et les substances inhalées (Anonymes 2010).

La majorité des cancers de l'œsophage sont des cancers épidermoïdes, développés à partir de l'épithélium malpighienne. Les adénocarcinomes de l'œsophage représentent 20% des cancers de l'œsophage (**Rohr S., 2002**).

1.5.10.2. Symptômes

Différents symptômes peuvent indiquer la présence d'un cancer de l'œsophage : des problèmes de déglutition dans un premier temps, uniquement avec les aliments solides et, par la suite, également avec les aliments pâteux et liquides ; une sensation inhabituelle d'étranglement lors de la déglutition d'aliments ; des crampes douloureuses de l'œsophage ; des brûlures d'estomac ou des renvois fréquents ; une perte de poids non souhaitée, douleurs et enrouement. Ces symptômes n'indiquent pas forcément la présence d'un cancer ; des troubles moins graves peuvent également en être à l'origine. Cependant, ces troubles doivent également être soignés, raison pour laquelle ils doivent toujours faire l'objet d'un examen médical (**Hanspeter H. et al., 2011**)

1.5.11. Le cancer du Côlon

1.5.11.1. Définition

Le cancer du gros intestin peut toucher le côlon on l'appelle aussi «carcinome du côlon» ou le rectum «carcinome du rectum». On parle aussi carcinome colorectal. Les segments du gros intestin les plus atteints sont le rectum. Le cancer colorectal regroupe en fait diverses formes de tumeurs, que l'on distingue par le tissu d'origine et le type de cellule à l'origine de la formation tumorale. Les adénocarcinomes sont les plus fréquents (figure.12). Ce type de tumeurs se développe dans les cellules du revêtement interne (muqueuse) de la paroi du côlon ou du rectum, sur la paroi même ou dans un polype (**Arnaud R. et al., 2008**).

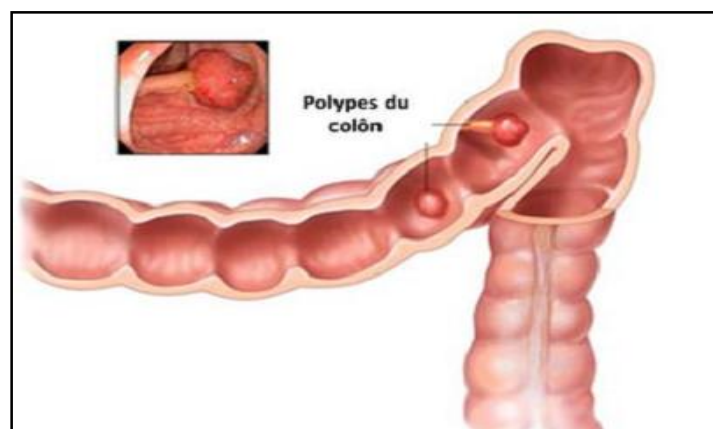


Figure 12 : Schéma de cancer du côlon ou du rectum (**E.S.M.O., 2013**)

1.5.11.2. Symptômes

Il n'existe pas de symptômes caractéristiques du cancer colorectal. En revanche, un certain nombre de signes doivent inciter à consulter : troubles du transit intestinal (constipation, diarrhée prolongée, augmentation du volume abdominal, besoin pressant et continu d'aller à la selle, sensation d'évacuation incomplète, etc.) ; gênes abdominales (ballonnements, crampes, douleurs, etc.) ; sang dans les selles (généralement non visibles à l'œil nu) ; perte récente d'appétit ; perte de poids inexplicée ; fatigue anormale (L.C.C., 2013).

1.5.12. Cancer du Vagin

1.5.12.1. Définition

Les tumeurs primitives du vagin sont très rares. Le regain d'attention que suscite ce cancer vient du fait que l'on a (Boulangier J.CH. *et al.*, 2001) récemment identifié les mêmes facteurs de risque que pour le cancer du col : l'infection à HPV (Boulangier J.CH. *et al.*, 2001).

Le cancer du vagin représente 1 à 2 % des cas de cancers et est le plus rare des cancers gynécologiques. Il touche surtout la femme âgée. Cependant, il existe de très rares cas de cancers du vagin chez la très jeune fille dont la mère avait reçu pendant la grossesse un traitement par certains dérivés œstrogéniques, comme le Distilbène™. Dans ce cas, il s'agit d'une forme particulière, l'adénocarcinome à cellules claires (Anonymes 2009).

1.5.12.2. Symptômes

C'est le plus souvent un saignement qui amène la patiente à consulter. Pour MERZ, les signes présents lors de la première consultation sont : des métrorragies spontanées ou provoquées dans 80% des cas ; des leucorrhées dans 20% des cas ; des douleurs dans 10 % des cas 2/8 ; parfois des adénopathies inguinales métastatiques ; rarement une hématurie et exceptionnellement une masse vaginale. On notera à part, la découverte systématique lors d'un examen de routine d'une lésion adénocarcinomateuse chez une femme jeune ayant été exposée in utero au Distilbène, en cas de tumeur vaginale évoluée, une dysurie, une hématurie, des signes rectaux, une thrombose pelvienne, un œdème d'un membre inférieur ou encore une fistule recto-vaginale ou vésico-vaginale peuvent apparaître (Boulangier J.CH. *et al.*, 2001).

I.5.13. Le cancer de la Prostate

I.5.13.1. Définition

Un cancer de la prostate se développe à partir d'une cellule normale, qui se transforme et se multiplie de façon anarchique formant une masse appelée **tumeur**. La tumeur est d'abord limitée à la prostate. Avec le temps, la tumeur grossit et peut s'étendre au-delà de la capsule prostatique, enveloppe qui sépare la prostate des tissus voisins. Des cellules cancéreuses peuvent ensuite se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux sanguins ou lymphatiques pour aller envahir d'autres parties du corps : les ganglions lymphatiques situés à proximité de la prostate les os et, plus tardivement, le foie et les poumons. Les nouvelles tumeurs qui se forment alors s'appellent des métastases (**Emmanuelle B. et al ., 2010**).

I.5.13.2. Symptômes

Très souvent, ce cancer n'entraîne aucun symptôme .dans d'autre cas, il se traduit par la présence de sang dans les urines et par une augmentation anormale de nombre de mictions, qui deviennent pénible, le patient devant forcer pour évacuer sa vessie. Enfin, un cancer de la prostate peut, en cas de métastases, entraîner une fatigue, une anémie une perte de poids (**Jean-Pierre W., 2009**).

I.5.14. Le cancer de l'Ovaire

I.5.14.1. Définition

Les ovaires sont deux glandes situées de part et d'autre de l'utérus. Durant toute la période de la vie génitale «active», l'ovaire sécrète les hormones sexuelles et chaque mois, expulse dans la trompe un ovule qui, s'il est fécondé, deviendra un embryon (**L.N.C.C., 2009**).

C'est un cancer qui se développe à bas bruit et, de ce fait, est encore trop souvent diagnostiqué à un stade évolué (figure.13). C'est un cancer gynécologique qui ne permet pas de dépistage systématique. Mais des progrès thérapeutiques récents, notamment dans le cadre de la chimiothérapie, ont nettement amélioré le pronostic de ces cancers (**L.N.C.C., 2009**).

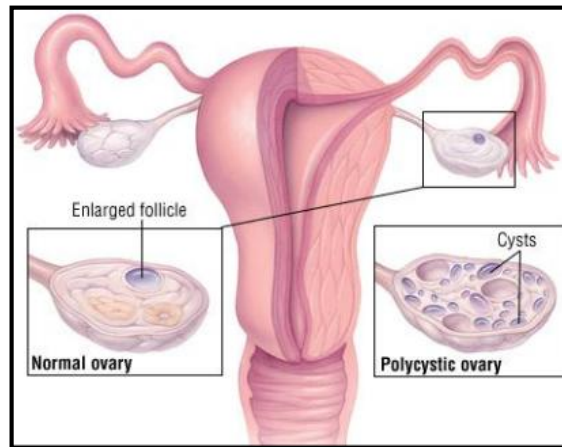


Figure 13 : Schéma cancer de l'ovaire (Carretier J., 2002)

1.5.15. Le cancer du poumon

1.5.15.1. Définition

Le cancer du poumon, aussi appelé carcinome du poumon ou carcinome bronchique, peut se développer à la jonction entre les bronches principales (localisation centrale), dans une des bronches ou à la périphérie, dans les alvéoles pulmonaires. Les cellules cancéreuses peuvent migrer dans les ganglions lymphatiques voisins ou dans d'autres organes par le biais du système lymphatique (phil N. et al ., 2007).

On parle de cancers bronchiques au pluriel car il existe plusieurs types de cancer du poumon séparés en deux grandes familles : les cancers dits "à petites cellules" (15% des cas) et ceux dits "non à petites cellules" (principalement les adénocarcinomes et les cancers épidermoïdes). Leur évolution et leur traitement sont différents (Emmanuel B. et al ., 2011).

1.5.15.2. Symptômes

Ils sont présents dans 50 % des cas ; toux persistante, avec quintes, sans cause apparente ; essoufflement d'apparition récente ; douleur au niveau du thorax ou des épaules ; crachats purulents ou sanglants ; infections pulmonaires récidivantes mal contrôlées par les antibiotiques (L.N.C.C., 2009).

Chapitre II

Chapitre II : Biomarqueur de diagnostic du cancer

Les marqueurs tumoraux (MT) sont des molécules biochimiques qui peuvent être détectées à une concentration élevée dans le sang ou d'autres fluides corporels des patients porteurs de tumeurs malignes, les MT sont des protéines ou des glycoprotéines (CEA, CA 15-3, CA 125, CA 19-9, AFP), plus rarement des hormones (HCG, calcitonine) ou des enzymes (NSE, PSA). Les taux de MT ne sont pas utilisés dans la routine clinique mais en complément d'autres méthodes d'examen (**Zenhäusern R ., 2011**).

Il peut également permettre d'évaluer la réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique. Différents types de biomarqueurs ont été décrits, selon leur fonction : biomarqueurs de diagnostic ; biomarqueurs de risque ou de susceptibilité (de développer une pathologie) ; biomarqueurs pronostique (de l'évolution de la pathologie) ; biomarqueurs prédictif (de la réponse et toxicité d'un traitement) (**Marine DE.P., 2013**).

Des tests permettent de les détecter à partir d'un simple prélèvement sanguin ou à partir d'un échantillon tumoral prélevé au cours d'un acte chirurgical. Ces biomarqueurs sont utilisés pour le diagnostic mais aussi pour suivre l'évolution d'un cancer (**Dominique B., 2013**).

II.1. Définition

Les marqueurs tumoraux sont des substances (protéines, ou glycoprotéines), qui sont fabriqués par les cellules cancéreuses ou les tissus normaux qui sont le siège d'une tumeur cancéreuse (**EL Houari A ., 2012**). La quantité de marqueurs présente dans la circulation sanguine reflète souvent le nombre de cellules cancéreuses présentes dans la tumeur ou le nombre de cellules cancéreuses qui se sont disséminées à distance de la tumeur pour former des métastases (**Symann M. et al., 2005**).

Les marqueurs tumoraux sont très utiles pour suivre l'évolution d'une tumeur maligne diagnostiquée, par exemple les séries de valeurs avant et pendant le traitement sont primordiales pour évaluer la réponse à la modalité de traitement en fonction du temps. Selon le degré de malignité, différents marqueurs tumoraux peuvent être exprimés et ceux qui sont augmentés au moment du diagnostic sont ceux généralement employés pour le suivi (**Piprot CH. et al., 2010**).

II.2. Rôle des biomarqueurs dans le diagnostic et pronostique

Les deux grands domaines d'application du dosage des biomarqueurs en médecine d'urgence sont : l'indication diagnostique, lorsque l'interrogatoire et l'examen clinique ne permettent pas de trancher entre deux hypothèses étiologiques (exemple : troponine et douleur thoracique atypique chez un patient ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire et un ECG non contributif), l'indication pronostique afin d'identifier les patients soit les plus sévères d'emblée, soit à risque d'aggravation à court terme (**Hausfater P., 2011**).

C'est probablement dans ce dernier domaine que la valeur ajoutée des biomarqueurs est la plus performante et la plus à même de se développer, car l'appréciation de la gravité clinique d'un patient reste un exercice difficile aux urgences malgré l'existence de scores de gravité. Or, de cette évaluation pronostique dépend une des principales décisions en médecine d'urgence à savoir celle de l'hospitalisation ou du traitement ambulatoire du patient (**Hausfater P., 2011**).

II.3. Rôle des biomarqueurs dans la surveillance après traitement-Récidives et métastases

L'appréciation dynamique des variations de concentrations de MT est supérieure à l'analyse d'une valeur isolée. Une augmentation de trois dosages consécutifs (exprimé en exponentielle), même à l'intérieur des valeurs dites normales, signe une récurrence biologique (**Nicolas G., 2007**).

II.4. Technologies utilisées pour la découverte de biomarqueurs

Les techniques de détection des biomarqueurs sont généralement basées sur l'utilisation de biopuces et sur le criblage différentiel à haut débit et à grande échelle d'ADN, d'ARN, de protéines ou de métabolites contenus dans un produit biologique (un tissu, un liquide biologique,...) issu d'un patient sain et ceux issus de patients malades (pouvant provenir de banques de tissus biologiques, tumorothèques, ...etc) (**Allinson J. et Brooks S., 2004**).

En fonction de la nature du biomarqueur recherché, seront appliquées des techniques de génomique, de transcriptomique, de protéomique ou de métabolomique : techniques qui ont largement mis à profit la découverte de cette nouvelle vague de biomarqueurs (**Allinson J. et Brooks S., 2004**).

C'est ainsi que l'on parle de biomarqueurs génomiques (basés sur l'ADN), transcriptomiques (basés sur l'ARNm), protéomiques (protéines) et métabolomiques (métabolites) caractérisés chacun par des technologies de découvertes distinctes (**Frost E. et Sullivan N., 2004**).

II.5. Les marqueurs circulants (sériques)

Ce sont les marqueurs les plus connus, ceux qui sont maintenant réalisables par tous les laboratoires d'analyse de biologie médicale de façon automatisée avec une bonne fiabilité. Ces vingt dernières années, beaucoup de marqueurs circulants ont été proposés au fil de leur découverte avec parfois, voir souvent, des redondances avec des marqueurs existants (**Jean-Louis B .et al ., 2008**).

Une des caractéristiques des marqueurs circulants est leur grande hétérogénéité de structures comme de fonction. On y trouve des enzymes, des hormones, des protéines d'adhésion, des glycoprotéines du groupe des mucines voire des épitopes de ces mêmes mucines ou bien des cytokératines. Ce qui se dégage principalement est que ce sont avant tout des marqueurs des tumeurs solides (les plus fréquentes) et principalement des carcinomes (les plus fréquentes), sans que cela soit restrictif (**Jean-Louis B .et al ., 2008**).

II.5.1. Antigènes tumoraux

Les antigènes tumoraux sont produits par les cellules tumorales et déclenchent une réponse immunitaire dans l'hôte. Ils sont utiles pour identifier les cellules tumorales et sont des candidats potentiels pour une utilisation dans la thérapie du cancer. Initialement, ils étaient globalement classés en deux catégories selon leur profil d'expression : les antigènes spécifiques de la tumeur, qui ne sont présents que sur les cellules tumorales et non pas sur n'importe quelle autre cellule et d'antigènes associés aux tumeurs, qui sont présents sur certaines cellules tumorales et aussi quelques normales cellules (**Thiberville L. et Corne F., 2004**).

II.5.1.1. Antigènes onco-fœtaux

C'est une protéine présente à l'état normal à la surface de certaines cellules du fœtus. Ils disparaissent rapidement à la naissance, comme l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et l'alpha-foetoprotéine (AFP) (**Heron J.F., 2003**).

Utilisée conjointement aux radiographies et à d'autres tests, la détection des marqueurs tumoraux dans le sang peut être très utile pour dépister les cancers et les diagnostiquer. Bien que leur mesure seule ne soit pas suffisante pour poser un diagnostic, leur détection peut être importante pour surveiller la gravité (**Heron J.F., 2003**).

II.5.1.1.1. Alfa-fœto-protéine (AFP)

Ce groupe est constitué de marqueurs qui ont été principalement découverts comme étant exprimés au cours de la vie fœtale ou embryonnaires dans des types cellulaires bien précis. Leur réexpression signe la présence de cellules tumorales de même origine que celles les exprimant au cours du développement (**Jean Louis B. et al., 2008**).

L'AFP est une glycoprotéine fœtale d'un poids moléculaires d'environ 69 kDa et demie de vie de 5 à 6 jours. L'AFP est normalement sécrétée par le foie fœtal, le sac vitellin et le tractus intestinal du fœtus (**Etienne C., 2008**).

Sa structure est proche de celle de l'albumine avec laquelle elle représente 70%. Les gènes codant l'AFP et l'albumine sont disposés en tandem dans la même région des chromosomes 4 et partagent certains régions promotrices (**Jean Louis B. et al., 2008**).

L'augmentation du taux plasmatique chez l'adulte est associée aux carcinomes hépato - cellulaires et reliée au volume tumoral. L'AFP est utilisée au diagnostic des CHC (Carcinome Hépatocellulaire) dans une population à risque. Devant un taux faiblement élevé, il convient de se méfier des faux positifs, des hépatites aiguës, des cirrhoses (**Etienne C., 2008**).

L'AFP est un bon marqueur des tumeurs germinales du testicule, de l'ovaire et des carcinomes embryonnaires extra - gonadiques (rétro - péritoine et médiastin). Le taux de l'AFP doit être mesuré avant le traitement des tumeurs testiculaires. En cas de taux initial élevé, la surveillance des cancers du testicule doit comporter le dosage de l'AFP et des HCG (**Etienne C., 2008**).

II.5.1.1.2. Antigène carcino-embryonnaire(ACE)

L'ACE (ou CEA, antigène carcino-embryonnaire) est une glycoprotéine ayant une demi-vie de 2 à 8 jours (**Zenhäusern R., 2011**), de masse relative d'environ 200 kDa, composée en moyenne de 45 % de protéines et de 55% d'hydrates de carbone. Elle appartient à la superfamille des immunoglobulines (**Riedinger J.M. et Gauchez A.S ., 2002**).

L'ACE est produit chez le fœtus par la muqueuse du colon. Sa fonction est inconnue. Chez l'adulte normal on retrouve l'ACE à des concentrations très faibles, inférieures à 5 ng/ml et chez le fumeur à 10 ng / ml. Son taux est élevé en cas de cancer colorectal, du sein, du pancréas, de l'estomac ou des bronches, mais aussi chez les fumeurs et en cas de cirrhose du foie, de pneumopathies inflammatoires et de rectocolite hémorragique. Non spécifique et peu sensible, il ne convient pas pour le dépistage ou le diagnostic du cancer colorectal mais a une utilité pour le contrôle du traitement et la détection des récurrences dans ce type de cancer (**Etienne C., 2008**).

Les valeurs seuils les plus souvent admises sont comprises entre 2,5 et 5 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Environ 85 % des patients sains ont un taux d'ACE inférieur à 2,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et 98 % ont un taux sérique d'ACE inférieur à 5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (**Riedinger J.M. et Gauchez A.S., 2002**).

II.5.1.1.3. Antigènes spécifiques d'organes (Ca)

Ces antigènes font partie des Polymorphic Epithelial Mucin, glycoprotéines présentes dans les épithéliums normaux. Les mucines sont reconnues par des anticorps monoclonaux d'origine murine (**Etienne C., 2008**).

II.5.1.1.4. Carbohydrete 15.3 (Ca 15.3)

C'est une glycoprotéine circulante de haut poids moléculaire (300 à 400kDa) ; ayant une demi-vie de 5 à 7 jours (**Zenhäusern R., 2011**) ; appartenant à la famille des mucines et définie par son immunoréactivité avec deux anticorps monoclonaux : Le 115 D8 dirigé contre la membrane du globule graisseux du lait humain (**Hilkens J. et al., 1984**). Le DF3 dirigé contre la membrane de cellules humaines de cancer du sein (**Kufe D. et al., 1984**).

Le CA 15-3 est le marqueur sérique le plus spécifique utilisé dans le cancer du sein (**Hilkens J. et al., 1984**). Manquant de sensibilité, il est inutile au dépistage et au diagnostic précoce de la maladie. Le Ca 15.3 est utilisé pour le suivi thérapeutique des cancers en phase avancée. Son dosage est plus discuté dans la surveillance des cancers en phase locale (**Etienne C., 2008**), dont les valeurs usuelles chez le sujet sain sont inférieures à 25-30 U/mL (**Mlika-Cabanne N. et Dominique B., 1998**).

Le CA 15-3 est l'expression sérique de la Polymorphic Epithelial Mucin (PEM) codée par le gène MUC-1 dont deux variants résultant d'épissage alternatif viennent d'être décrits dans des lignées cellulaires de cancer (**Pichon M.F., 1998**).

Ces trois gènes partagent la faculté d'activer le système d'oncogènes ras augmentant le pouvoir tumorigène de certains cancers murins. L'expression du gène MUC-1 bien que plus élevée dans les carcinomes n'est pas restreinte aux tumeurs d'origine épithéliale (**Regimbald L.H. et al., 1996**).

II.5.1.1.5. Carbohydrate 19.9 (Ca 19.9)

Exprimé par les cellules des muqueuses, fait partie des antigènes BG du système Lewis. Sa demi-vie est de 4 à 8 jours. Il est utilisé pour le contrôle du traitement et de l'évolution des cancers du pancréas et des voies biliaires et a une importance diagnostique aux stades avancés de ces tumeurs. On le trouve également élevé en cas de cancer colorectal, de cancer de l'estomac et d'affections bénignes du foie et du pancréas (**Etienne C., 2008**).

II.5.1.1.6. Carbohydrate 12.5 (Ca 12.5)

C'est un antigène mucinique ayant une demi-vie de 5 à 6 jours. Dans la mesure où son taux est élevé aussi dans de nombreuses maladies bénignes, dans d'autres cancers et en particulier dans les inflammations de la sphère abdominale, il ne convient pas pour le dépistage précoce et le diagnostic mais il est utilisé pour le suivi du traitement du cancer de l'ovaire (**Zenhäusern R., 2011**).

Ce marqueur, de la famille des mucines, n'est pas exprimé par l'ovaire normal. Devant une masse pelvienne, une valeur normale de CA125 permet d'éliminer presque totalement un cancer ovarien non mucineux ; 95 % des patientes présentant un cancer de l'ovaire cliniquement évident ont des taux élevés de CA125 (supérieurs à 30-35 U/ml) (**Menzel C. et al., 2004**).

Ce marqueur est en revanche exprimé dans les tissus qui dérivent des épithéliums cœlomiques (péricarde, plèvre, péritoine, épithélium mullérien). Une valeur élevée, non spécifique, peut donc se rencontrer dans de nombreuses affections gynécologiques dont l'endométriose, les épanchements péritonéaux et pleuraux de toute origine et les hépatopathies.

L'intérêt essentiel du dosage est d'apprécier l'efficacité du traitement médical ou chirurgical d'un cancer ovarien, le taux sérique de CA125 évoluant en fonction de la masse de tissu tumoral (**Menzel C. et al., 2004**).

II.5.1.1.7. Squamous cell carcinoma (SCC)

Le SCC est le marqueur des cancers épithéliaux des voies aéro-digestives supérieures, du poumon et du col utérin. Son dosage permet de classer le type histologique des cancers bronchiques car il est normal dans les cancers à petites cellules. Le SCC est également utile dans le suivi thérapeutique des cancers avancés sous chimiothérapie (**Etienne C., 2008**).

II.5.1.1.8. CYFRA 21.1

Les cytokératines constituent les protéines des filaments intermédiaires spécifiques aux cellules épithéliales. Vingt isotypes de cytokératines différents ont été identifiés chez l'homme. Les fragments de cytokératines sont solubles dans le sérum et l'urine et peuvent donc être détectés. Parmi ces fragments, CYFRA 21.1 (fragment soluble de la cytokératine19) est détecté dans plusieurs types de cancer (**Marine DE.P., 2013**).

Le dosage quantitatif se fait par une technique ELISA d'électrochimiluminescence utilisant deux anticorps monoclonaux. Dans le cadre du cancer de la vessie, les performances de ce test varient de 43 à 79,3% pour la sensibilité et de 68 à 84% pour la spécificité, selon les études et la valeur seuil choisie (**Marine D.P., 2013**).

Une étude prospective a été menée sur 446 patients atteints de cancer de la vessie de grade Ta ou T1 et sous surveillance à la suite d'une RTUV. L'objectif était d'établir une valeur limite pour le dosage de CYFRA 21-1 lors de la détection de récidives.

Les auteurs ont conclu que CYFRA 21-1 n'était pas un bon marqueur urinaire du suivi des TVNIM car aucune valeur limite n'a permis d'obtenir une sensibilité et une spécificité acceptables (**Marine D.P., 2013**).

II.5.2. Enzymes

II.5.2.1. Antigène prostatique spécifique ou PSA

II.5.2.1.1. Définition

Le PSA est une glycoprotéine à activité protéase de la famille des kallikréines (HK3) produite par les cellules épithéliales que par la cellule cancéreuse de la prostate (**Roumeguère T. et Van Velthoven R., 2013**).

Elle existe dans le sperme où elle a un rôle dans la liquéfaction du coagulum séminal et dans la fertilité masculine. Elle est libérée dans le sang à la concentration faible qui s'exprime en $\mu\text{g/L}$, soit une concentration un peu plus faible que sa concentration prostatique (Coulange C., 2006).

Le PSA est un marqueur tumoral, utilisé dans toutes les étapes de la prise en charge du cancer de prostate : dépistage, diagnostic, suivi...etc (Coulange C., 2006), en particulier pour tenter de différencier une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) d'un carcinome prostatique (CaP) (Peter M. et al., 2009). Le test de l'APS permet de mesurer la quantité d'APS dans le sang (S.C.C., 2014).

II.5.2.1.2. Test de dépistage du PSA

Le test de dépistage du PSA est une prise de sang qui mesure le dosage de PSA (tableau.1) présent dans votre sang (Deborah B. et al., 2009).

Le PSA est sécrété par la prostate, et une partie de cet antigène passe dans votre sang selon votre âge et l'état de votre prostate (figure.14) (Deborah B. et al., 2009).

Tableau 1 : Taux de détection, stade de révélation du cancer et taux de curabilité en fonction de la valeur du PSA

PSA (ng/ml)	Taux de détection	Stade du cancer et taux de curabilité
3 à 7	25%	Très précoce, curable dans plus de 8 cas sur 10
7 à 30	65%	Précoce, curable dans moins de 5 cas sur 10
30 à 100	90%	Avancé, non curable , métastases régionales
100 à 1000	100%	Tardif, non curable , métastases osseuses ou à distance

(Coulange C., 2006).

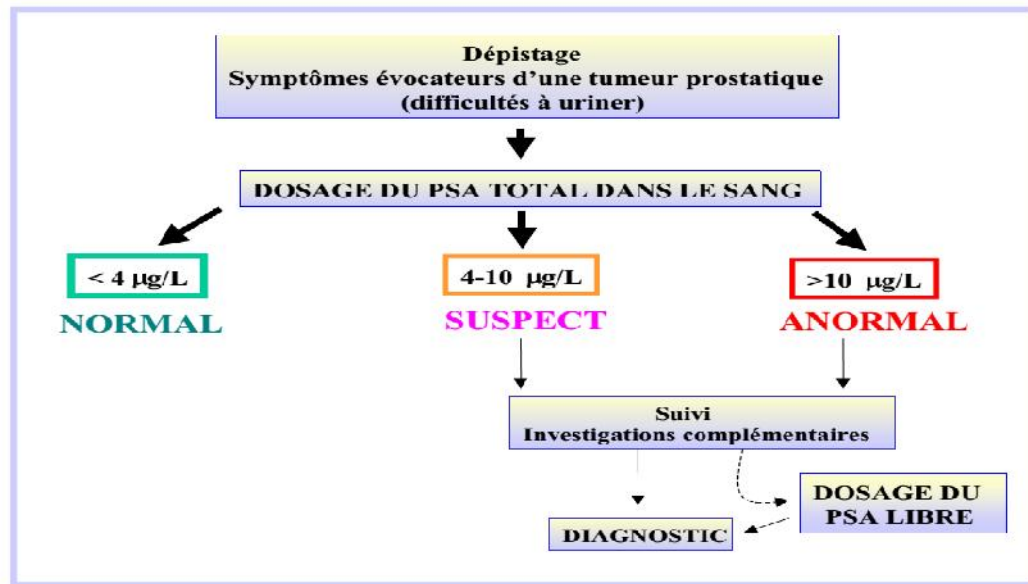


Figure 14 : Le taux du PSA (Olivier P.S. et Dagmar K., 2010).

II.5.2.1.3. Le dosage d'APS

Le dosage de l'antigène prostatique spécifique dans le sang constitue un élément important dans le dépistage du cancer de la prostate (figure.14). Cet examen est effectué tous les ans pour les personnes âgées de 50 à 75 ans et peut être débuté avant 50 ans chez les personnes à risques génétiques. Son dosage est généralement indiqué : en cas de toucher rectal douteux, dans un dépistage systématique annuel du cancer de la prostate chez un sujet âgé de 50 à 75 ans, dans le suiviet la surveillancede la récidence d'un cancer de la prostate après un traitement chirurgical (Christian R ., 2011).

II.5.2.2.Enolase NeuroSpécifique (NSE)

II.5.2.2.1.Définition

L'Enolase neurospécifique (NSE = NeuronSpecific Enolase) est une enzyme glycolytique, d'un poids moléculaire voisin de 80 kDa et existe sous plusieurs iso formes dimériques composées de trois sous-unités immunologiques distinctes : , et (Luyckx F., 2013).

C'est la sous-unité gamma qui est dosée dans le sérum et non pas l'iso-enzyme gamma-gamma (Quoix E. et Schmitz N., 2001), sont présente dans les neurones, les tissus nerveux périphériques et les tissus neuroendocrines en particulier dans les cellules du système APUD (Amine Precursor Uptake Décarboxylation) (Cisbio B ., 2013).

La NSE est retrouvée à des taux sériques élevés dans les tumeurs d'origine neuroectodermique ou neuroendocrine : le cancer anaplasique à petites cellules du poumon et le neuroblastome (Cisbio B., 2013), dans 34% des cas, les concentrations en NSE dans le sérum sont élevées (> 12,5 ng/ml) (Luyckx F., 2013).

NSE est une enzyme utilisée comme marqueur tumoral dans le diagnostic et le suivi de certains types de cancers (le cancer bronchiques à petites cellules et les neuroblastomes) (Farhi A., 2012).

II.5.2.2.2.Le prélèvement

Le dosage du NSE nécessite un prélèvement sanguin veineux, souvent sur le pli du coude peu douloureux et concerne qu'une dizaine de gouttes de sang et se fait sur un tube sec. Il n'est pas indispensable d'être à jeun. Le tube sera conservé à -20°C si l'analyse est différée (Farhi A., 2012).

II.5.2.2.3.Variations pathologiques

Valeurs normales : < 12.5 µg /l

-Cancers bronchiques à petites cellules (taux pouvant atteindre 200 µg /l).

-Autres cancers bronchiques (taux < 25 µg /l). -Neuroblastomes

-Cancer médullaire de la thyroïde, phéochromocytome, rétinoblastome (Marie-Françoise O., 2013).

II.5.2.3.Lactico-déshydrogénases (LDH)

II.5.2.3.1. Définition

La LDH peut être considérée comme un marqueur de l'activité glycolytique anaérobie des cellules tumorales et de la concentration élevée est retrouvé dans de nombreux cancers et en présence de métastases pulmonaires. Elle est considérée comme marqueur d'extension des tumeurs des testicules et des tumeurs germinales principalement et son dosage y est associé à ceux de l'AFP et de la HCG. Elle est également proposée comme marqueur pronostique dans certains lymphomes (Jaen Paul B. et al., 2008).

II.5.2.4. La phosphatase alcaline

II.5.2.4.1. Définition

La phosphatase alcaline (PAL) catalyse l'hydrolyse du monoester de phosphate organique à PH alcalin. L'enzyme est présent dans pratiquement tous les tissus de l'organisme (Maizy R., 2011), Surtout dans de nombreux tissus, dont les os, le foie, les intestins, les reins et le placenta. La détermination des PAL dans le sérum présente un intérêt particulier pour le diagnostic des maladies hépatobiliaires (hépatite, cirrhose ou cancer) ou de maladies osseuses associées à une augmentation de l'activité ostéoblastique (rachitisme chez l'enfant par carence en vit D), maladie de Paget, hyperparathyroïdie à implication osseuse, carcinome métastatique (Maizy R., 2011).

II.5.2.4.2. Intervalles de référence

PAL est présent dans tous les tissus et particulièrement dans les membranes cellulaires. Ses taux sont particulièrement élevés dans : L'épithélium intestinal, les tubules rénaux, les os (ostéoblastes), les voies biliaires et le placenta (tableau.2), et la valeur du PAL entre les hommes et les femmes (S.C.C., 2007).

Tableau 2 : Valeur du PAL dans sérum hommes et les femmes

UI/L à 37°C	Homme	Femme
20-29 ans	100-320	70-260
30-39 ans	90-320	70-260
40-49 ans	100-360	80-290
50-59 ans	110-390	110-380
60-69 ans	120-450	110-380
> 69 ans	120-460	90-430

(Bosset J.F. et Rouanet P., 2005).

Chez l'enfant, les valeurs sont augmentées (jusqu'à 3 fois pendant la puberté). Exemple de valeurs données à titre indicatif : 245-768 UI/L à 37°C. Il est recommandé à chaque laboratoire de définir ses propres intervalles de référence pour la population concernée (Bosset J.F. et Rouanet P., 2005).

II.5.3. Hormones

II.5.3.1. ACTH

II.5.3.1.1. Définition

On appelle l' hormone corticotrope, ou adrénocorticotrophine (ACTH), est une hormone polypeptidique, principalement sécrétée par les cellules basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse et qui stimule la glande corticosurrénale (**Costes V. et Marty C ., 2004**).

Elle est le produit de maturation d'une pro-hormone, la POMC (pro-opiomélanocortine) (**S.C.C ., 2014**). Elle stimule des trois zones du cortex de la glande surrénale.

-la zone glomérulée de façon aiguë, qui produit les minéralocorticoïdes (aldostérone et corticostérone).

-la zone fasciculaire, qui produit les glucocorticoïdes (cortisol et répond le plus vivement à cette stimulation).

-La zone réticulaire, qui produit les androgènes ; DHEA (déhydroépiandrostérone), androstènedione, et accessoirement un peu de testostérone (**Fargeot P., 2013**).

II.5.3.1.1.2. Dosage de L'ACTH :

Est une hormone à rythme circadien et sécrétion pulsatile, c'est-à-dire variant selon l'heure du jour et de la nuit. Sa concentration sanguine est maximale juste avant le pic de cortisol se situant chez l'homme avant le réveil (vers 6 h 0 du matin), et minimal le soir (vers 23 h 0) avant le coucher (**Jeane Mariey Y., 2012**).

La détermination du caractère ACTH-dépendant ou non de l'hypercorticisme repose sur le dosage immunoradiométrique de l'ACTH. En cas d'une cortisolémie supérieure à 15 µg/dl (415 nmol/l), un taux d'ACTH inférieur à 5 pg/ml (1,1 pmol/l) signe l'origine surrénalienne de l'hypersecretion de cortisol, qui freine l'ACTH. Il faut alors rechercher une masse surrénalienne par un scanner ou une IRM des surrénales. Si le dosage d'ACTH est en faveur d'une tumeur à ACTH (tab 3), il faut déterminer si celle-ci est hypophysaire ou ectopique (**Jeane Mariey Y., 2012**).

Classiquement, la résistance à l'inhibition par les glucocorticoïdes étant partielle dans les adénomes corticotropes et totale dans les tumeurs ectopiques, on utilise pour les différencier le

test à la dexaméthasone fort, ou “ test de Liddle ” fort (8 mg par jour à raison de 2 mg toutes les 6 heures pendant 48 heures). De même, il existe typiquement une non réponse de l'ACTH au CRH en cas de sécrétion ectopique, alors que le test est positif dans la maladie de Cushing d'origine hypophysaire (C.E.E., 2014).

Le but du dosage de l'ACTH, dans le plasma sanguin, va permettre de préciser l'origine hypophysaire, ou l'origine surrénalienne, d'un syndrome de Cushing, ou d'un hypocorticisme, en dosant simultanément le cortisol.

Tableau 0 3 : Analyse de l'ACTH.

Valeurs de référence	ACTH (matin) : 10 - 60 pg/mL ACTH (soir) : 6 - 30 pg/mL
Délai de Réponse	8j
Physiologie	L'hormone corticotrope ou ACTH (Adrenocorticotropique Hormone) est synthétisée au niveau de l'antéhypophyse selon un rythme nyctéméral. fondamentale s'exerce sur son organe cible endocrinien : le cortex surrénalien. Elle se manifeste par la stimulation de la synthèse et de la sécrétion de stéroïdes hormonaux.
Propriétés Prélèvement De l'échantillon	L'ACTH est une molécule très labile. Le sang sur EDTA est prélevé sur glace. Le plasma est congelé dans les 15 minutes
Intérêt clinique Interprétation des résultats	Le dosage de l'ACTH plasmatique trouve tout son intérêt dans l'investigation des pathologies surrénaliennes : - On observe une majoration du taux d'ACTH essentiellement dans la maladie d'Addison (Un taux de cortisol < 50ng/ml avec un taux concomitant d'ACTH > 200 pg/ml est pathognomonique de la maladie), la maladie de Cushing et en cas de production ectopique d'ACTH par une tumeur. - On observe une baisse du taux d'ACTH essentiellement en cas d'insuffisance corticosurrénalienne secondaire et en cas de tumeur surrénalienne.

	<p>Les tests de stimulation de la sécrétion de l'ACTH par l'insuline ou le propranolol permettent d'apprécier l'état fonctionnel de l'hypophyse. L'interprétation de ces épreuves repose sur le dosage du cortisolémie. Le test au CRF permet de distinguer maladie de Cushing et sécrétion ectopique : en effet les cellules d'un adénome hypophysaire sécréteur d'ACTH restent sensibles au CRF alors que les cellules cancéreuses produisant de l'ACTH ectopique sont insensibles au CRF.</p> <p>L'exploration de l'axe hypophyse-surrénalien se pratique par injection IV d'ACTH naturelle ou synthétique (Cortrosyn). La réponse est objectivée par la mesure de la cortisolémie ;</p>
--	---

(Jean-Pierre W., 2006).

II.5.3.2. HCG

II.5.3.2.1. Définition

La béta-HCG, hormone gonadotrophique chorionique, est sécrétée uniquement chez la femme enceinte dès le début du développement de l'embryon aux environs du dixième jour de grossesse. Le taux de cette hormone augmente progressivement au cours des huit premières semaines de grossesse, atteint son taux maximum entre la 7^e et 12^e semaine puis diminue progressivement jusqu'à la fin de la grossesse (Abbara A., 2010).

La HCG a une origine scyncytiotrophoblastique, elle permet le maintien du corps progestatif et a un rôle dans la différenciation sexuelle (Sage A. et Ramos J., 2013).

La plupart des tests de grossesse reposent sur la détection de la présence d'HCG dans le sang dès le 10^{ème} jour qui suit l'ovulation, quelques jours après dans les urines, mais cette hormone peut être sécrétée de façon anormale dans certains cancers. Le dosage présente alors un intérêt pour le diagnostic, mais aussi pour le suivi thérapeutique (Benyahia A .et Sage E ., 2013).

II.5.3.2.2. Dosage de l'HCG

II.5.3.2.2.1. Pour le dosage sanguin

Prélèvement de sang veineux, en général au pli du coude. Pas de conditions particulières, il n'est pas nécessaire d'être à jeun. Les résultats peuvent varier selon les techniques utilisées. Un résultat donnant un taux inférieur à 5 UI par litre exclue le diagnostic de grossesse. Lors de la première semaine de grossesse le taux est généralement compris entre 15 et 10^3 UI/L (ou 15 à 10^3 mUI/mL) (Pierrick H., 2013).

Au cours de la seconde semaine de grossesse, il varie entre 45 et 1600 UI/L. A la 3ème semaine de grossesse, il est compris entre 400 à $15 \cdot 10^3$ UI/L. De la quatrième semaine jusqu'à cinquième semaine de grossesse, sa valeur oscille entre 1500 et 23 000 UI/L. Durant le second mois de grossesse, (5ème semaine à la 8ème semaine), le taux de HCG peut varier de $34 \cdot 10^3$ à $210 \cdot 10^3$ UI/L (Pierrick H., 2013).

Entre le second et le troisième mois de grossesse, sa valeur peut être : $20 \cdot 10^3$ à $200 \cdot 10^3$ UI/L. Au cours du second trimestre le taux est compris entre $10 \cdot 10^3$ et $30 \cdot 10^3$ UI/L. Au troisième trimestre : $5 \cdot 10^3$ à $14 \cdot 10^3$ UI / L. Ces valeurs sont dépendantes de la technique utilisée. L'avis de son médecin doit être pris pour l'interprétation des résultats du dosage sanguin (Pierrick H., 2013).

II.5.3.2.2.2. Pour le dosage urinaire

Le recueil des urines se fait sur les urines concentrées du matin (Marie-Françoise O., 2014). Elle est également sécrétée par certains cancers, principalement les tumeurs trophoblastiques gestationnelles, ce qui en fait un marqueur tumoral particulièrement sensible, idéal pour le dépistage et la surveillance du traitement. Des taux augmentés sont également remarqués dans d'autres cancers, touchant par exemple les poumons et le sein (Randox G. et Dalmaso EA., 2007).

II.5.3.3. Thyroglobuline (TG)

La thyroglobuline est une protéine fabriquée par la thyroïde. Son dosage est utilisé pour

diagnostiquer une maladie de la thyroïde et comme marqueur de l'évolution d'un cancer de la thyroïde (**Feldman C ., 2007**).

II.5.3.3.1. Dosage de la thyroglobuline (Tg)

Les carcinomes thyroïdiens différenciés secrètent de la thyroglobuline, mais pas plus que les thyrocytes normaux. Le dosage de la Tg n'a donc aucun intérêt pour le diagnostic de malignité d'un nodule : avant thyroïdectomie ce dosage est inutile. Par contre après thyroïdectomie totale (suivi d'une destruction isotopique des reliquats) pour cancer différencié la Tg constitue un excellent marqueur pour le suivi (**Chabre O .,2003**).

En effet si le patient a sécrétion détectable de thyroglobuline alors qu'il n'a plus de thyroïde, c'est qu'il y a une métastase. Pour que le dosage de thyroglobuline soit interprétable il faut s'assurer de l'absence d'anticorps anti-Thyroglobuline, qui peuvent interfère dans le dosage et être à l'origine de faux négatifs. Le dosage d'Anticorps anti thyroglobuline doit donc être demandé systématiquement en même temps que le dosage de la Tg (**Chabre O .,2003**).

II.5.3.4. Thyréostimuline

La thyréostimuline (ou TSH ou Thyro-Stimuline Hormone) est une glycoprotéine de l'hypophyse dont le rôle est de stimuler la sécrétion des hormones thyroïdiennes en agissant sur les cellules de la glande thyroïde. En son absence, la thyroïde arrête de fonctionner. La production de cette hormone est soumise à une régulation qui fait intervenir différents facteurs dont une autre hormone, la TRH (Thyrotropin Releasing Factor) ainsi que les hormones thyroïdiennes elles-mêmes (T3 et T4) (**Hortensia M .et Mircescu D., 2009**).

II.5.3.4.1. Dosage de la TSH dans le sang

Sa concentration sanguine (TSH > 5 mU /l) est le paramètre le plus sensible pour dépister les troubles thyroïdiens ou Tumeur de l'antéhypophyse (**Cardenas J., 2013**). L'études des hyper et hypothyroïdies par des méthodes ultrasensibles (TSH-US), associé à celui des hormones T3 et T4 (**Dussault J.H., 2011**).

Ce dosage permet également de suivre le traitement des dysthyroïdies (en particulier des hyperthyroïdies) (**Peix J.L., 2013**).

II.5.3.5. Calcitonine ou Thyrocalcitonine

La calcitonine est une hormone sécrétée par la thyroïde (**Anonymes 2004**). Son rôle est de réguler le métabolisme du phosphore et du calcium : diminue la fixation osseuse du calcium, augmente l'élimination urinaire du calcium et du phosphore (**Carlos V ., 2012**).

Sa production est donc activée lorsque les taux de calcium et de phosphore sont trop élevés ou sous l'action de certaines hormones (gastrine, glucagon) (**Olivier CH., 2005**).

Les plus fortes concentrations sont observées dans les cellules C de la thyroïde. L'utilisation au long cours de calcitonine entraîne un risque accru de cancer.

En raison de ce risque, de nouvelles restrictions d'utilisation ont été mises en place, en particulier dans la maladie de Paget. Le traitement par calcitonine doit être limité à la durée la plus courte possible et à la dose efficace minimale (**Cohen R. et al., 2004**).

II.5.3.5.1. Dosage sanguin

La valeur normale du taux de calcitonine est inférieure à 10 pg/ml (< 10 ng /l) et < 50 ng /l en cas d'insuffisance rénale. Ces valeurs peuvent différer d'un sexe à l'autre, et d'un laboratoire d'analyse à l'autre (**Cohen R. et al ., 2004**).

L'augmentation de la concentration sanguine de calcitonine peut s'observer au cours d'un cancer particulier de la thyroïde (le cancer médullaire de la thyroïde) (**Feldman C., 2007**).

-Carcinome de la thyroïde

-Insulinome (tumeur du pancréas) (**G.T.E., 2006**).

-Cancer du poumon.

-Cancer hépatique ou cirrhose du foie (**Odou M.F. et Farhi A., 2012**).

Tableau 4 : Principaux marqueurs tumoraux : localisations et pathologie.

PATHOLOGIE	TYPE DE MARQUEUR UTILISABLE	NOM DE MARQUEUR
- TUMEURS DU COLON ET DU RECTUM	ACE - CA19-9	Antigène Carcino-Embryonnaire - Cancer Antigen 19-9
- TUMEURS DE L'ESTOMAC ET DU PANCREAS	ACE - CA19-9	Antigène Carcino-Embryonnaire - Cancer Antigen 19-9
- TUMEURS DU SEIN	ACE - CA15-3	Antigène Carcino-Embryonnaire - Carbohydate Antigen ou Cancer Antigen 15-3
- TUMEURS DE LA PROSTATE	PSA - PAP	Antigène Spécifique de la Prostate - Phosphatase Acide Prostatique
- TUMEURS DE L'OVAIRE	CA125 - ACE	Cancer Antigen 125 - Antigen Carcino-Embryonnaire
- TUMEURS DE L'APPAREIL DE REPRODUCTION		
<i>Tumeurs du testicule</i>	AFP	Alphafœtoprotéine
<i>Tumeurs germinales de l'ovaire</i>	βHCG	Beta-Hormone Chorionique Gonadotrope
<i>Tumeurs placentaires</i>	βHCG	
- TUMEURS BRONCHIQUES PRIMITIVES		
<i>Adénocarcinomes</i>	ACE	Antigène Carcino-Embryonnaire
<i>Cancers à petites cellules</i>	NSE	Neurone Spécifique Enolase
<i>Cancers épidermoïdes</i>	Cyfra 21-1 SCC	Cytokératine 19 fragment antigen 21-1 Squamous Cell Carcinoma
TUMEURS DU FOIE	AFP	Alphafœtoprotéine
- TUMEURS DE LA THYROÏDE		
<i>Cancer médullaire de la thyroïde</i>	TCT - ACE	Thyro-Calcitonine - Antigène Carcino-Embryonnaire
<i>Epithélioma cellulaire de la thyroïde</i>	Thyroglobuline	
- MYELOME MULTIPLE	Immunoglobulines Beta 2 Microglobulines	
- TUMEURS ORL	Antigène SCC	Squamous Cell Carcinoma
- TUMEURS INFILTRANTES DE LA VESSIE	TPA	Tissue Polypeptide Antigen

(Fouzia M., 2010).

II.6. Biomarqueurs tumoraux tissulaires

II.6.1. Marqueurs cycle cellulaire

II.6.1.1. Anti-oncogène p53

P53 est une phosphoprotéine nucléaire qui est capable en réponse à un stress cellulaire d'initier l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Cet anti-oncogène est l'oncogène le plus souvent muté dans les cancers à un stade évolué (**Jérôme R. et al., 2002**).

La protéine p53 mutée se lie à la protéine p53 normale (ou protéine p53 sauvage) et empêche son action. La protéine p53 mutée possède une demi-vie longue et s'accumule donc dans le noyau de la cellule cancéreuse où elle peut être révélée par immuno-histochimie (**Jérôme R. et al., 2002**).

L'expression de la protéine p53 a une valeur pronostique de progression des tumeurs superficielles à infiltrantes, aucune valeur prédictive indépendante de métastases ou décès n'a été clairement démontrée dans la majorité des études du cancer infiltrant de la vessie.

Ces résultats non-concordants quant à la valeur pronostique de la protéine p53 comme seul marqueur pronostique dans les cancers infiltrants de la vessie, peuvent s'expliquer par la variabilité des techniques d'analyse et de taille des études (**Jérôme A., 2001**).

II.6.1.2. Cycline E

La protéine cycline E est une protéine du cycle cellulaire s'associant au groupe des kinases dépendantes des cyclines 2 (cdk2) pour former un complexe actif. Cette protéine activée participe à la transition du cycle cellulaire de la phase G 1 aux phases permettant ainsi la prolifération cellulaire, Facteurs pronostiques tissulaires du cancer (**Barity M. et Coury C., 2006**).

II.6.1.3. Protéine 21 (P 21)

Le P21 est une protéine du groupe des inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (cdki) bloquant la progression du cycle cellulaire. Une fois activée, elle bloque la progression du cycle cellulaire en inhibant le complexe des cdk2 (cycline e et cycline a) bloquant ainsi la transition de la phase G1 à S du cycle cellulaire (**Jérôme R. et al., 2002**).

II.6.1.4. Protéine (p27)

La protéine p27 est une protéine du groupe des inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (cdki) bloquant la progression du cycle cellulaire. Comme la protéine p21, elle inhibe la progression du cycle cellulaire (**Riedinger J.M. et Gauchez A.S., 2002**).

II.6.1.5. Marqueurs l'apoptose

L'apoptose est la mort programmée de la cellule qui aboutit à une destruction cellulaire mais par un mécanisme complexe différent d'une mort cellulaire induit par le système de défense immunitaire de l'organisme. Le système bcl-2/ bax comprend la protéine bcl-2 qui est un oncogène en exerçant un contrôle négatif sur l'apoptose à l'inverse de bax qui est son antagoniste et qui exerce une action positive sur l'apoptose afin de détruire la cellule devenue tumorale (**BailleT., 2004**)

II.6.2. Marqueurs de prolifération cellulaire

II.6.2.1. Kinas Inhibitor (ki 67)

AG nucléaire dont l'expression est associée à la prolifération cellulaire et persiste tout au long des différentes phases du cycle cellulaire (G1, S, G2, M). Il est absent en phase G0. Il est moins utilisé que le compte mitotique (**Frebourg T.et al., 2004**).

II.6.2.2. Facteurs de croissances

II.6.2.2.1. Epidermal Growth Factor (EGF)

L'EGF est retrouvé sous sa forme active en grande concentration dans les urines. L'analyse des urines de rats sains a montré qu'EGF peut promouvoir la formation de cellules tumorales dans la vessie. Les EGF isolés d'urine humaine ont été capables de stimuler la croissance des lignées de cellules cancéreuses de vessie (**Frebourg T.et al., 2004**).

II.6.2.2.2. Epidermal Growth Factor-Rceptor (EGF-R)

Les EGF-R sont retrouvés au niveau de plusieurs cellules y compris l'épithélium transitionnel. Sur le tissu sain, ils sont normalement distribués qu'au niveau des couches basales alors qu'ils se répartissent sur toutes les couches des tumeurs urothéliales s'augmentation des EGF-R en présence de tumeur de vessie (**Frebourg T.et al., 2004**).

II.6.2.2.3. Tumor Growth Factor-A (TGF-A)

L'expression de TGF-A déterminée par immunohistochimie a été plus élevée dans les tissus de cancer de vessie contrairement aux tissus sains (**Dominique B., 2004**).

II.6.2.2.4. Tumor Growth Factor-B (TGF- B)

Le TGF-B stimule la prolifération des fibroblastes et des lymphoblastes mais inhibe la prolifération des lymphocytes, des cellules endothéliales et de la majorité des cellules épithéliales (**Dominique B., 2004**).

II.6.3. Angiogenèse

L'angiogenèse est un processus complexe qui mène à la formation de nouveaux capillaires sanguins assurant ainsi une augmentation de l'apport nutritionnel et une expansion tissulaire. Il est indispensable au développement de la tumeur. Dans de nombreuses tumeurs il a été montré que la richesse de la vascularisation, mise en évidence par immunohistochimie avec un anticorps reconnaissant les cellules endothéliales, était un facteur de risque en termes de récurrence locale et de survenue de métastase (**Folkman J., 2003**).

II.6.3.1. La densité des micro-vaisseaux (DMV)

La densité des micro-vaisseaux (DMV) est appréciée par un marquage immunohistochimique des cellules endothéliales en utilisant des anticorps dirigés contre les antigènes spécifiques de l'endothélium (**Jérôme R. et al., 2002**).

II.6.3.2. Le basic fibroblast growth factor (BFGF)

Le basic fibroblast growth factor (BFGF) est un inducteur de l'angiogenèse et possède une forte affinité pour l'héparine. Ce facteur de croissance est essentiellement stocké dans la matrice extracellulaire proche des membranes basales et est libéré en cas de dégradation de cette matrice (**Jérôme R. et al., 2002**).

II.6.4. Adhésion cellulaire et matrice extra-cellulaire

II.6.4.1. Cadhérines

Les cadhérines font partie de la famille des glycoprotéines transmembranaires et jouent un rôle très important dans les interactions intercellulaires. Chaque molécule d'adhérine se trouvant sur une cellule s'attache avec une autre identique se trouvant sur une autre cellule pour former un homo-dimère (**kirgiakoula k ., 2006**).

II.6.5. cyclooxygénase

Les cyclooxygénase sont des enzymes qui catalysent et contrôlent la phase initiale de la formation des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique facteurs pronostiques tissulaires du cancer (**Ghanassia F., 2012**).

II.6.5.1. la cyclooxygénase (cox-1)

Est retrouvée à des taux stables au niveau de la majorité des tissus et joue un rôle dans le maintien et la stabilité de la fonction physiologique cellulaire.

II.6.5.2. cyclooxygénase (cox-2)

Qui n'est pas exprimé par les tissus normaux, a été le sujet de plusieurs études contrairement à cox-1. L'hyper-expression de cox-2 a été retrouvée dans plusieurs tumeurs solides (recto-coliques poumons, et seins) (**Chiolero A. et al., 2000**).

Conclusion générale

Le cancer est une maladie très dangereuse et très grave, cette maladie est caractérisée par une prolifération cellulaire anarchique, qui peut atteindre des stades intolérables. Apparaissant sous forme de tumeurs malignes. Ces derniers sont causés principalement par nos habitudes de vie. La médecine évolue à toute vitesse et les traitements deviennent de plus en plus efficaces. De plus, on comprend mieux comment cette maladie est liée aux habitudes et aux conditions de vie.

Les différents types du cancer les plus fréquents sont : le cancer du foie, le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer du côlon, le cancer du poumon, le cancer de l'estomac, le cancer du rein, le cancer de l'ovaire, le cancer du sang ou leucémie, le cancer de la thyroïde, le cancer de cerveau, le cancer de vessie, le cancer de pancréas, le cancer de l'oesophage, le cancer de vagin.

Les marqueurs tumoraux sont des molécules biochimiques qui peuvent être détectées à une concentration élevée dans le sang ou d'autres fluides corporels des patients porteurs de tumeurs malignes. Ils peuvent être spécifiques des cellules tumorales ou synthétisés aussi bien par celles-ci que par les cellules saines, en quantité augmentée dans le cas d'une tumeur. En majorité, les marqueurs tumoraux sériques sont des protéines ou des glycoprotéines (CEA, CA 15.3, CA-125, CA 19.9 et AFP), plus rarement des hormones (HCG, calcitonine) ou des enzymes (NSE, PSA).

Et aussi les marqueurs tumoraux tissulaires sont des marqueurs cycle cellulaire (Anti-oncogène p53, Cycline E, Protéine 21, Protéine 27, Marqueurs l'apoptose) et marqueurs de prolifération cellulaire (Kinas Inhibitor) et Facteurs de croissances (Epidermal Growth Factor (EGF), Epidermal Growth Factor-Receptor (EGF-R), Tumor Growth Factor-A (TGF-A), Tumor Growth Factor-B (TGF- B)) et Angiogénèse (La densité des micro-vaisseaux (DMV), Le basic fibroblast growth factor (BFGF)), et Adhésion cellulaire et matrice extra-cellulaire (Cadhérines) et cyclooxygénase (la cyclooxygénase (cox-1), cyclooxygénase (cox-2)).

Des chercheurs suédois de l'Université de Göteborg ont mis au point une nouvelle méthode pour diagnostiquer plus tôt le cancer. Grâce à cette technique, les signes précurseurs peuvent être détectés avec 97 % de certitude, ce qui permet de mettre en oeuvre immédiatement les traitements adaptés. La méthode pourrait permettre de distinguer beaucoup plus rapidement les patients qui doivent être opérés dans l'immédiat, de ceux dont les kystes peuvent faire l'objet d'un simple suivi dans un premier temps.

Références bibliographiques

- Abbara A. (2010). Gonadotrophine chorionique humaine (HCG).Ed.INFO. Paris.3p.14p
- Agag F. (2012). Epidémiologie des Cancers. Etablissement Hospitalier Universitaire. Ed. SCC. D'oran.70p.
- Aldjia M. (2008). Effet des habitudes alimentaires sur les cancers du tube digestif au niveau de la wilaya de Batna Etude cas-témoins. Mem magister. Technologie Alimentaire et Nutrition. Université colonel elhadjlakhdar .Batna .p170.
- Alain F et Sandrine A. (2008).Tumeurs de l'ovaire à malignité atténuée. Ed .Ligue Nationale Contre le Cancer. Service Recherche.14, rue Corvisart –75013 Paris.9p.
- Allinson J et Brooks S. (2004).Biomarkers in drug development - ACRO perspective, Current Separations.Eurasanté.21p.
- Azzi R., Dif Allah A .,Ghamam Hamed R. (2012) .étude biochimique des différents types du cancer. Mem. Licence Académique. Spécialité : Biochimie. GHENEZIA I .107p.
- Anne J.(2004).Banques de tissus tumoraux : un enjeu de taille pour les soins comme pour la recherche. Paris. p142 .
- André F.(2011).L'étude CANTO : améliorer la qualité de vie des femmes porteuses d'un cancer du sein.CANTO.13p.
- Anonymes (2008). Secteur prevention. LE CANCER COLORECTAL, Le détecter tôt pour le soigner mieux.N° 9,p1-2.
- Anonymes (2003).Laboratoire de biologie médicale - centre Georges François Leclerc – Dijon département de biologie intégrée - chu – Grenoble. p30.
- Anonymes (2009). Cancer du vagin Hôpital générale juif.2p.
- Anonymes (2009).Répertoire d'analyses de Biologie Clinique 4ème édition.
- Anonymes (2010).Moins d'effets rénaux que les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques. p 14.
- Anonymes (2011). reactif pour la dose quantitatif de l'activité phosphatase alcalines dans le sérum ou plasma humains. ReactifsBiolab. France.2p.

- Anonymes (2012). Biologie médicale spécialisée biomnis. Fiche d'analyse laboratoire. 2p.
- Anonymes (2012).Notes de Médecine Interne Cancérologie. Faculté de médecine Montpellier Nîmes. p4.
- Anonymes (2013).les facteur plus influe sur le rien pour provoque les cacer .Centre hospitalier Lyon-sud.20p.
- Anthony Z. (2010). La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux. Italie. p10-22.
- Arsène B. (2009) .La Lettre.Ed. FNRS. IPM.Bruxelles.18p.
- Armitage P et Doll R . (2013).Les étapes de la cancérisation.Ed. Service de radiothérapie, Paris.16p.
- Asselah F. (1998) .Anatomie pathologique .office des publications universitaires .4éme ed.ISBN.Alger.148p.
- Asselah F. (2005).Anatomie pathologique generale.7éme ed .C.H.U. Ben Aknoun.Alger.233p.
- Association Lalla Salma de Lutte contre le Cancer. (2004). Volume 2 : Epidémiologie : Situation et actions (Recherche des données d'incidence estimée des cancers). Maroc.165p.
- American thyroïde Association. (2009).Cancer du tyroïde. American.
- Ave E et Jera M . (1969). Fondation canadienne du foie (Bureau national).Ed. SIBC.5p.
- Audrey P. (2012).Les différents types de cancerTumeurs cérébrales : Le point sur les tumeurs cérébrales1.66p.
- AXAEL B. (2009). hepato-gastroenterologie. Médiale le chirurgicale. ed 2009.p475.
- Baille T. (2002). Cancérologie DCEM3, Service de radiothérapie, Paris : 179p.
- Baille T. (2004). Cancérologie - Service de radiothérapie .TaillibertS . Ed. Université Pierre et Marie Curie.298p.
- Balian A . (2009).hepato-gastro enterologie.ed.E.N.C.480p,574p.
- Bellocq J-P., Egele C., Crémoux P., Ruck L., Mathelin C., Luporsi E.,Chenard M.P.(2010). Prélèvements tissulaires tumoraux pour analyses moléculaires. Paris p162.
- Bikfal N B. (2004). LE PROCESSUS de CANCERISATION.161p.

- Ben ammar M . (2002). La cellule cancéreuse. Doc. polyc. Pathologie tumorale. Faculté Broussais . Université Paris VI. 20p.
- BenyahiaA et Sage E .(2013) .Béta-HCG-dosage et taux HCG. santé-médecine.54p.
- Bernstein JF et Henderson BE. (1996).Exogenous hormones. In: Schotten feld D, Fraumeni., JFeds , Cancer Epidemiology and Prevention, New York, Oxford University Press,462-488.
- Biocad.(2011). FICH.BIOLABO.PHOSPHATASE ALCALINE. TAMPON 2-AMINO-2-METHYL-1-PROPANOL (IFCC). France.12p.
- Blogger M. (2011). Le cancer du sein.ed . Anatomie pathologique –Hauw.p298.
- Boissier R. (2011).L'antigène spécifique de la prostate ou PSA. Service d'urologie et transplantation rénale, CHU Conception, 147, boulevard Baille, 13385 Marseille, France. rogUrol, 21p.
- Bringer .(2009) .endocrinologie nutrition .4éme ed .ECN.ENC.73P ,489P.
- Campos-fernandes J-L., Descotes F., André J., Perrin P., Devonec M., Ruffion A. (2007). Intérêt des marqueurs urinaires dans le diagnostic et le suivi des tu.meurs urothéliales de vessie. Progrès En Urol. 17p.
- Carma T .(1995).Notes de Médecine Interne Cancérologie. Université Catholique de Louvain. Faculté de Médecine.Canoe.Bruxelles.14 p.
- Carmeliet P et Jain RK. (2000). Angiogenesis in cancer and other diseases. ; 407 (6801). 57p.
- Carolines D .(2009).Mort des enfants par tumeurs cancéreuses du cerveau .p18.
- Carretier J ., Charles D., Pierre F., Jean J. (2002). Anatomie pathologique –Hauw. 7/202p.
- Cardenas J. (2013).Analyses médicales .vol.24.n.1-3. 14p.
- Carlos V. (2012).Généralité sur le cancer. Sante-Médecine. Faculté de médecine de Grenoble.22p.
- Castel. JP. (2006). Tumeurs intracrâniennes (Principales tumeurs cérébrales primitives. Les Tumeurs Cérébrales Secondaires).5p.
- Cavetier J.(2006). Cancer et Envirnnement. Paris. 21p.

- Chabre O. (2003).cancer de la thyroïde.corpus médical. Faculté de médecine de Grenoble.3p,8p.
- Chiolero A .,Würzner G., Burnier M. (2000). Les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-xygénase de type 2.33p.
- Christian R . (2011). Cancer de la prostate : Le dosage de l'antigène prostatique spécifique.Fascicules de la Santé . Alger.12p.
- Chiolero A., Würzner G., Burnier M .(2000).les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2: moins d'effets rénaux que les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques. 430p .
- Cisbio B.(2013). Modèle 18 : ELISA-NSE.Biochimie Médical Fascicule 2 : Enzymes et métabolismes. Paris : Masson .vol 24.(1-2): 77p.
- Collège Français des Pathologistes (CoPath). (2011). Cellule cancéreuse et tissu cancéreux). 10p.
- Collège des enseignants d'endocrinologie. (2014).Adénome hypophysaire. item220.11p ; 7p.
- Cohen R, Becker KL, Julienne A .(2004). Calcitonine et peptides apparentés. Endocrinologie-Nutrition (EMC). Groupe d'Étude des Tumeurs Endocrines (GTE). Cancer médullaire de la thyroïde et néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2).10-002-C-10, 15 p.
- Costes V. (2004). La cellule cancéreuse – phase locale du cancer. Anatomie Pathologique des tumeurs.7p.
- Costes V et Chatelet P. F. (2005). La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux. Italie.12p.
- Costes V et Chatelet P. F. (2005). La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux. Italie.
- Costes V et Marty-double C. (2004).anatomie pathologique des tumeurs.faculté de médecine Montpellier-Nimes.Doc.polyc.MIB.7P.
- Coulange C. (2006). Du bon usage du PSA (Antigène Prostatique Spécifique) : recommandations de l'Association Française d'Urologie. Hôpital Salvator Marseille.e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie.5 (1) : 19-21p.
- David B. (2013).L'essentiel sur le cancer.15p .
- David S S. (2004). La formation d'un cancer. En partenariat avec Passeport Santé.5p.

- Deborah B., Joan A ., Michael K. (2009). Dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA). Fiche d'information pour les hommes envisageant un dépistage du PSA. Faculté de la santé et des sciences humaines de l'université du Hertfordshire.25p.
- Deborah B et Joan A. (2009). Dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA). NHS.2p.
- Denis Q., Cohen E., Moyal J., Roché H . (2008).Cours de Cancerologie Module 10 - Facultés de Médecine de TOULOUSE-UER Purpan .,UERRangueil . 96P/202P.
- Dessaigne A., Scemama O., Rumeau Pichon C.,Henry V., Delmont I., Le Fèvre M.(2012). Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ?. HAS. 80p.
- Deugnier Y., Duvauferrier R., Guyader D., Jouallon H., Ramée M P., Brissot P. (1990). Carcinome hépatocellulaire : épidémiologie, physiopathologie, pathologie, expression clinique et diagnostic. EMC, 703 8, A10. p 1-16.
- Dominique B. (2013).responsable du la Boratoire d'oncobiologie de l'institut curie.Les biomarqueurs dans le cancer du sein.1p.
- Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. (2004). The immunobiology of cancer immune-surveillance and immune-editing. Immunity . 21 : 137-48p.
- Dussault J.H . (2011).Les marqueurs biologiques en cancérologie.L'Université Laval. Québec.Médecine et santé.5p.
- Elhage F .,Abouzahr-rifai S ., Meslin F ., Mami-chouaib F .etChouaib S.(2008). Réponse immune et cancer (Immune réponse and cancer). Laboratoire Immunologie des tumeurs humaines : Interaction effecteurs cytotoxiques-système tumoral.11p.
- EL Houari A. (2012).Marqueurs tumoraux laboratoire Abo chouaibDoukkali. Casablanca. 4p.
- Emmanuelle B., Duperray M ., Delavigne V. (2010). Guide médecin a LD n°30. tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, cancer de la prostate. Ed. HAS-INCa. 78p.

- Eric R .(2012). cours 4 : Les grands problèmes de santé publique : le cancer. Santé Publique : Le cancer. 11p.
- Eric G. (2010). La cellule cancéreuse (Mécanismes impliqués dans la transformation oncogénique et dans l'interaction des cellules cancéreuses avec leur micro-environnement). L'aboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire Hôpital de Hautepierre.34p.
- Eshwar K. (2013). The breastmucin MUC1as a novel adhesion Ligand for endothelia linter cellular adhesion molecule in breast cancer.Ed.SCC.15p.
- European Society for Medical Oncology (ESMO). (2012). Cancer du foie: Un guide pour les patientsun . Basé sur les recommandations de l'ESMO.36p.
- European Society for Medical Oncology (ESMO). (2012) .Cancer de l'estomac : un guide pour les patients. Information basée sur les recommandations de l'esmo.29p.
- Escudier B. (2006).cancer de rein. Gustave Roussy.13p.
- Etienne C. (2008). Cours de cancérologie module 10 - facultés de médecine de Toulouse. UERPurpan .UER Ranguel .50-202p.
- Farhi A. (2012). Enolase NeuroSpécifique (NSE). Faculté de médecine Montpellier Nîmes. p4.
- Farhi A. (2002). Biomarqueurs tumoraux tissulaires. ed. Faculté de médecine Montpellier Nîmes. p4.
- Fargeot P .(2013).Principes de l'hormonothérapie des cancers. 11p.
- Feldman C. (2007).bilan thyroïdien .dictionnaire des analyses et examens.12p
- Fernandez-Gomez J., Rodríguez-Martínez JJ., Barmadah SE., García Rodríguez J., Allende DM., Jalon A. (2007).Urinary CYFRA 21.1 is not a useful marker for the detection of recurrences in the follow-up of superficial bladder cancer. Eur Urol. 51(5):1267–74.
- Fidler IJ. (2003). The pathogenesis of cancer metastasis: the “seed and soil” hypothesis revisited. Nat Rev Cancer. 3 (6) : 453p-8p.
- Flam TH. (2010). Cancer de la Vessie. Antoine caron avec la collaboration de Laurence Alvado.France.12p.

- Folkman J. (2003). Fundamental concepts of the angiogenic process. *Current molecular medicine*, p 651.
- Fondation canadienne pour la promotion de la santé digestive (CDHF). comprendre le cancer de l'œsophage. 3p.
- Fauzia M. (2010). Etude multicentrique de nouveaux marqueurs tumoraux moléculaires dans les épanchements péritonéaux et le sang : analyse par PCR quantitative en temps réel. Thèse de doctorat : Biologie Moléculaire Et Cellulaire. 135p.
- Fraumeni JF., *Cancer Epidemiology and Prevention*, New York, Oxford University Press. 489p.
- Frebourg T., Kerckaert J.P., Michel P., Zalzman G. (2004). Du développement et la validation de biomarqueurs pronostiques et prédictifs à l'innovation thérapeutique. ed. SSDV. p 38.
- Frost E et Sullivan N. (2004). Strategic analysis of biomarkers in clinical trials *Eurasanté*. 15p.
- Fung PY., Longenecker BM. (1991). Specific immunosuppressive activity of épiglycanin, a mucin-like glycoprotein secreted by a murine adenocarcinoma (TA3-HA). 51: 1170-1176.
- Garcia P. (2004). Cancer de l'estomac : symptômes, diagnostic, traitement. *Recherche et Santé* n°98. p2-12.
- Green DR et Kroemer G. (2004). The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science*; 305 : 626-9.
- Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR). (2012). Les différents types du cancer. Paris. 22p.
- Groupe d'Étude des Tumeurs Endocrines (GTE). (2006). Cancer médullaire de la thyroïde et néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2). 20p.
- Guifoie F. (2011). Les traitements du cancer du foie. Ed. Édité par l'Institut National du Cancer. France. 84p.
- Hamdan R. (2012). Marqueurs tumoraux et imagerie médicale sont au centre du diagnostic (Cancer : présentation générale). *CIRC*. 12p.

- Hausfater P. (2011). Biomarqueurs aux urgences, Hôpital Pitié-Salpêtrière Assistance-Publique-Hôpitaux de Paris et Université Pierre et Marie Curie Paris VI, 47-83.,9p.
- Hélène E et Raphaëlle A. (2013). Institut National du Cancer, Nutrition : facteurs de risques et facteurs de prévention du cancer. Marseille .42p.
- Helen B et Jean-Pierre D. (2004). Diagnostic des cancers Signes d'appel et investigations paracliniques ; stadification ; pronostic, Université Claude-Bernard- Faculté de médecine Lyon-RTH-Laënnec.156p.
- Hilkens J., Buijs F., Hilgers J., Hageman Ph., Calafat J., Sonnenberg A. (1984). Monoclonal antibodies against human milk-fat globule membranes detecting differentiation antigens of the mammary gland and its tumors. 34 :p197-p206.
- Hill C. Bull. (2003). Cancérologie. INVS. 34p.
- Heron J-F. (2003). Chapitre 5 : Les marqueurs tumoraux (Objectifs pédagogiques). Faculté de Médecine de Caen. polyc. Cancérologie générale. France.7p.
- Hortensia M et Mircescu D. (2009). Division d'endocrinologie. FRCPC, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Faculté de médecine, Université de Montréal) .22p.
- Ghanassia F. (2012). Cancer du Rein. Hôpitaux de Bordeaux. Collège d'urologie (CHU).12p.
- IARC. (1992). UV and Solar Radiation (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. (55), Lyon, IARC Press.30p.
- IARC. (1996). Some Pharmaceutical Drugs (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. (66), IARC Press, Lyon.25p.
- IARC. (1998). Hormonal Contraception and Post-Menopausal Hormonal Therapy (IARC). Monographs on the.44p.
- Jacqueline D. Le processus de cancérisation. Faculté Médecine. Université Montpellier 1 .CRLC .161p.
- Jean-Paul B., Jean-Christophe B., Christine P-D., Jean-Marie B., (2008). Biomarqueur Tumoraux circulants et tissulaires.522p ;391-396p .
- Jean-Paul V. (2014). Ed. Des Rencontres de l'Institut national du cancer.p23.

- Jean-Pierre W.(2009). Larousse médical. Ed. Antoine Caron avec la collaboration de Laurence Alvado.145p.
- Jean-Pierre W. (2006).Les traitements médicamenteux des cancers. Faculté de médecine Montpellier Nîmes. 4p.
- Jeane-Marie Y. (2012).Evaluation of CarcinogenicRisks to Humans. Lyon, IARC Press.Vol.72p.
- Jean-Louis B., Jean-Paul B., Jean-Christophe B., Christine B-D., Jean-Marie B et Geneviève D. (2008). Biochimie Médicales Marqueurs Actuels et Perspectives.ed. Institut national du cancer. 522p.
- Jérôme A. (2001).Les marqueurs de prolifération en oncologie vétérinaire applications à l'étude pronostique du mastocytome cutané canin. L'université Paul Sabatier de Toulouse. 247p.
- Jérôme R . (2002). Marqueurs moléculaires du cancer infiltrant de la vessie. France . 27p.
- Jérôme R et Yves G .(2002). Rôles du facteur tissulaire dans le cancer Rôles of tissue factor in cancer.46p.
- Johanne M et Renée O .(2002). Le cancer. La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux. 40p.
- John L. (2008).Réponse immune et cancer.Bull Cancer .95 (1) : 57-67p.
- Jürg H .(2009). Les tumeurs cérébrales et du système nerveux central .44p.
- kirgiakoula k .(2006). Cancer et coagulo-pathies : les implications du facteur tissulaire dans la progression tumorale. Université du Québec à Montréal.142p.
- Knudson AG. (1971). Mutation and cancer : statisticalstudy of retinoblastoma. Proc NatlAcadSci USA. 23p.
- Kufe D., Inghirami G., Abe M., Hayes D., Justi-Wheeler H., Schlom J. (1984). Differential reactivity of a novel monoclonal antibody (DF3) with human malignant versus benign breast tumors. Hybridoma. 3 : 32p.
- Lallement M.(2012). Cancerologue. Le signe de la lutte contre le cancer.3p.
- Lattouf JB et Fred S. (2006). Le cancer de la prostate : Ce que vous de avez savoir ?. Université de Montréal. 75p.

- Laurianne J et Bruno B. (2008). Le cancer de l'estomac (cancer gastrique). Comité de Rédaction du site web de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive.5p.
- Lee Goldman, MD et Andrew I. Schafer, MD.(2013); Goldman's Cecil Medicine Cancérologie, Traduction de l'américain par Pr Pierre L. Masson; Elsevier Masson SAS ; 30p.
- Ligue nationale contre le cancer (L.N.C.C). (2009).Les leucémies. Paris.
- Ligue nationale contre le cancer(L.N.C.C). (2009).Les cancers de l'appareil génital féminin (col et corps de l'utérus, ovaires). Paris.18/32p.
- Ligue nationale contre le cancer (A.L.I.M). (2013).Le cancer du pancréas. Paris.
- Linda L-K. (2011). Cancer and Oncogenes Bioscience in the 21st Century.29p.
- Ligue contre le cancer. (2013). Tout savoir sur le cancer du côlon et du rectum.12p.
- Lucky F. (2013). Analyses d'Anatomie Pathologique. Menu des analyses réalisées par l'Unilab Lg.10p.
- Mae-Wan H. (2012).Le cancer est une maladie épigénétique. Série "Cancer : prévention et soins". ISIS Santé.35p.
- Maizy R .(2011). Phosphatase Alcaline (D E A). BIOLABO SA. France .
- Marie-Françoise O. (2013). Enolase Neuro Spécifique (NSE). Analyses médicales.7p.
- Marie-Françoise O.(2014). Hormone chorionique gonadotrope (B HCG).9p.
- Marine DE P. (2013). développement d'un outil d'analyse de biomarqueurs pour le diagnostic, le pronostic et le suivi de la réponse au traitement médicamenteux du cancer de la vessie thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie. 20p.
- Menzel C., Dobert N., Hamscho N., Zaplatnikov K., Vasvatekis S.,Matic V.(2004).The influence of CA125 and CEA levels on the results of (18) F-deoxyglucose.positron emission tomography in suspected recurrence of epithelial ovarian cancer. Strahlenther Onkol.180 : 497-501p.
- Méric J B ., Rixe O ., Khayat D., Genestie C. et Lefranc J P.(2002) .Marqueurs moléculaires du cancer infiltrant de la ves . Cancérologie - Service de radiothérapie .Baille T .179/298p.

- Mlika-Cabanne N et Dominique B. (1998).Serum markers for breast and colorectal cancers. Working group reunited by the National Health Agency for Accreditation and Evaluation (NHAAE).22 : 442-57p.
- Mohamed A. (2010). Pathologie générale tumorale-3ème année médecine. Doc. polyc . Faculté de Médecine et de Pharmacie. Rabat.182p.
- Mohamed L. (2013). Profil épidémiologique des cancers au centre national d'oncologie de Nouakchott. Mém. Mémoire de master. Faculté de médecine. Nouakchott.39p.
- Morris C. (2012). Cancer et nanotechnologie (Innovation en diagnostic, vectorisation et thérapeutique).Rayonnement du CNRS n° 58. 47-57p.
- Mosnier J-F., Lavergne A., Emile J-F. (2005). Chapitre 7 : Généralités sur les tumeurs Copyright AFECAP.16p.
- Nicolas D. (2005).Facultés De Médecine De Toulouse.Prise.202p.
- Nicolas P et Berne. B. (2007).Le cancer de l'estomac.ed. La Ligue contre le cancer de votre région offre conseils et soutien.32p.
- Nicolas G. (2007). La place des biomarqueurs dans les stratégies thérapeutiques : cancer broncho-pulmonaire. Hôpital Louis Pradel. Lyon.71p.
- Nguyen DX et Massagué J. (2007). Genetic determinants of cancer metastasis. Nat RevGenet; 8 (5): 341-52p.
- Odou M-F et Farhi A. (2012).Analyses hormonale .3p.
- Olivier P-S et Dagmar K. (2010). Fiche technique 28 : Dosage de l'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA) à partir d'un sang de patient au cabinet médical. CSCQ, 2 chemin du Petit-Bel-Air, CH - 1225 Chêne-Bourg.2p.
- Olivier C. (2003).Cancers de la thyroïde. Corpus Médical– Faculté de Médecine de Grenoble.1p-8p.
- Olivier CH. (2005) Nodule et cancer thyroïdien. Collège des enseignants d'Endocrinologie-Nutrition-Métabolisme.50p.
- Omar D., Amal B., Ouafa E., Hayat E. (2002). La cellule cancéreuse -propriétés et morphologie.5p.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). (1999).Global Status Report on Alcohol, Geneva.

- Paul M. (2004). Urologie. 2^{ème} ed. ENC. 76p, 242p.

- Peter M., Daniel S., Michael T., Koller. (2009). Antigène spécifique de la prostate (PSA) : Dosage en toute connaissance de cause. Praktischer Arzt, St. Gallen, Klinik für Urologie, Universitätsspital, Zürich, Institut für klinische Epidemiologie, Universitätsspital, Basel. n^o (28–29) : 502p.

- Peix J-L. (2013). Les maladies hormonales. Centre Hospitalier de Lyon Sud.)

- Pierrick H. (2009). Béta-HCG. vol. 5. 2p.

- Pierrick H. (2013). Oncologie : Définition Santé et de la médecine. 5p.

- Pierrick H. (2014). Comment détecter un cancer. Sante-Médecine. 3p.

- Pierre-Jean L., Frédéric C., Marie-Claude E. (2005). Apport combiné des marqueurs tumoraux et de la tomographie par émission de positons au 18 FDG (TEP-18 FDG) dans le suivi des patients atteints de cancer. 7p.

- Pichon MF. (1998). Des avancées du côté du CA 15.3 et du CA 125. Immunoanal Biol Spéc; 13 : 116-117p.

- Pichon MF. (2004). Rôle des marqueurs tumoraux dans le comportement biologique des tumeurs solides. Immuno-analyse & Biologie Spécialisé. 19 ; 241-9p.

- Piprot C H et Lécouflet O. (2010). ASSOCIATION DE FORMATION MEDICALE CONTINUE - LOI DU 1 JUILLET 1901 - SIEGE SOCIAL : 12 place du général de Gaulle 80160 CONTY. 66p.

- Ponant B. (2005). Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches. Paris. p68.

- Quoi E et Schmitz N. (2001). Les marqueurs sériques dans les cancers bronchiques à petites cellules : leur utilité diagnostique et thérapeutique et leur impact pronostique. Service de Pneumologie Lyautey, Strasbourg, France. 20p.

- Randox G et Dalmaso EA. (2007). marqueur tumoraux. SELDI ProteinChip® Array Technology: Protein-Based Predictive Medicine and Drug Discovery Applications. J Biomed Biotechnol. (4):237–41p.

- Regimbald LH., Pilarski LM., Longenecker BM., Reddish MA., Zimmermann G., Hugh JC. (1996). The breast mucinMUC1 as a novel adhesion ligand for endothelial intercellular adhesion molecule 1 in breast cancer. *Cancer Res* . 56p.
- Rekia K et Sana M . (2010). Etude de la prévalence de maladie du cancer dans la région d'El-Oued. Mémoire licence : biochimie. Ouargla. 44p.
- Reilly P.L et Sesser A .(2005). Molecular Biomarkers : The elusive and expensive search for powerful tools that could redefine drug discovery and development, *Life Science Insights*. Eurasanté. 44P.
- Riedinger J.M et Gauchez A.S.(2002). Les marqueurs tumoraux circulants dans le cancer du sein, Observations, recommandations, perspectives. laboratoire de Biologie Médicale - Centre Georges François Leclerc – Dijon Département de Biologie Intégrée 116- CHU – Grenoble. 26p .
- Roumeguère T et Van -Velthoven R. (2013). Le point sur le dépistage du cancer de la prostate par le PSA (Focus on the screening for prostate cancer by PSA). *Services d'Urologie, Hôpital Erasme et Institute Bordet*.119p.
- Roger V., Agostini A., CravelloL., Boulanger J-Ch., Blanc B., ALLIER G., NAEPELS PH. (2001). Cancer du vagin journée marseillaise sur les cancers des périnées organisés par le PR. B. Blanc.8p.
- Rohr S. (2002).Cancer de l'œsophage.Faculté de Médecine ULP Strasbourg.12p.
- Rosine G.(2008).cours de cancérologie module 10 - facultés de médecine de Toulouse-UER Purpan .UERRangueil . 33P-202P.
- Sage A., Ramos J. (2013).biomarqueurs en reproduction. Doc. Cour n° 3.UE2 Histologie, 8p.
- Selbey JV., Friedman GD., Herrinton LJ. (1996). Pharmaceutic also ther than hormones. In: Schotten feld D .
- Sharon S. (2010).Vue d'ensemble du cancer métastatique. Le Service d'information sur le cancer (SIC). Société canadienne du cancer.5p.
- Simon P et Julien T. (2013). Le cancer de l'estomac. Gastro-entérologues à l'hôpital européen Georges Pompidou. Fondation ARC. Paris.20p.

- Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (S.N.F.G.E). (1999).Cancer de l'estomac. 13p.
- Société Nationale Française de Gastroentérologie. (1999). Cancer du foie .2p.
- Société canadienne du cancer(SCC). (2008). Cancer de l'estomac : Comprendre le diagnostic.15p.
- Susanne L et Berne. (2009). Le cancer du foie (Carcinome hépatocellulaire).Ed. LSC.48p.
- Susanne L. (2011). Le cancer du l'œsophage .Ed. LSC.40p.
- Susanne L et Alexia S. (2008). Le cancer du côlon et du rectum (Carcinome colorectal). Ed.LSC.40p.
- Susnow N., Zeng L., Margineantu D, Hockenbery DM. (2009). Bcl-2 family proteins as regulators of oxydative stress. Seminars in Cancer Biology . 19p.
- Symann M et Machiels J.P. (2005). Notes de Médecine Interne Cancérologie. Université Catholique de Louvain. Faculté de Médecine. Bruxelles.167 p.
- Thiberville L et Corne F. (2004). LES MARQUEURS TUMORAUX EN CANCEROLOGIE: quelle utilité? .Paris. 205p.
- Van-Tilborg AA., Bangma CH., Zwarthoff EC.(2009).Bladder cancer biomarkers and their role in surveillance and screening. Int J Urol.16(1):23–30p.
- Vaughn AE et Deshmukh M.(2008).Glucose metabolism inhibits apoptosis in neurons and cancer cells by redox inactivation of cytochrome c. Nat Cell Biol. 10 : 1477-83p.
- Vinci urologie Association.(2013). Cancer du rein.
- Wafia A.(2012). CANCER DU SEIN EN ALGÉRIE Plus de 4500 décès par an. lexpressiondz.12p.
- Willis SN., Chen L., Dewson G., Wei A., Naik E., Fletcher JI., Adams JM., Huang DC. (2005).ProapoptoticBak is sequestered by Mcl-1 and Bcl-xL, but not Bcl-2, until displaced by BH3-only proteins.19 : 305p.
- Yancopoulos GD., Davis S., Gale NW., Rudge JS., Wiegand SJ.,Holash J.(2000).Vascular-specific growth factors and blood vessel formation.242p.
- Yip KW et Reed JC. (2008) . Bcl-2 family proteins and cancer. 27p.

- Zenhäusern R . (2011).Utilisation des marqueurs tumoraux en pratique clinique ; Institut Central (ICHV), Sion.22p.

Résumé

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération des cellules tumorales au sein d'un tissu normal de l'organisme. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent disséminer vers d'autres organes et former des métastases.

Les cellules cancéreuses peuvent former une tumeur maligne (un néoplasme) ou se propager à travers le corps.

Un biomarqueur qui n'est produit qu'en présence d'un type de cancer bien particulier servira d'outil de dépistage pour ce type de cancer. Il est spécifique à un type de maladie, de cancer. Ils existent même des biomarqueurs qui sont exprimés à des stades bien spécifiques du développement des tumeurs. Ce type de biomarqueurs permet de mieux caractériser les tumeurs et d'adapter le traitement à administrer au patient.

Mots Clés : cancer, biomarqueurs tumoraux, diagnostic, marquer sérique, marquer tissulaire

الخلايا الطبيعية .	الخلايا السرطانية	يتميز	هو
الخلايا الطبيعية تنتج نتيجة من هذا	الخلايا السرطانية تنتشر جميع	الخلايا السرطانية تشكل	الخلايا السرطانية تشكل
الخلايا الطبيعية (30-35 الغذائية)	الخلايا السرطانية (15-20) المعدة	الخلايا السرطانية (25-30 الجينوم،	الخلايا السرطانية (25-30 الجينوم،
الخلايا الطبيعية (10-25)	الخلايا السرطانية (10-25)	الخلايا السرطانية (10-25)	الخلايا السرطانية (10-25)
الخلايا الطبيعية لهذا	الخلايا السرطانية معين	الخلايا السرطانية يتم إنتاجها	الخلايا السرطانية يتم إنتاجها
الخلايا الطبيعية لهذا	الخلايا السرطانية للغاية	الخلايا السرطانية يتم التعبير عنها	الخلايا السرطانية يتم التعبير عنها
الخلايا الطبيعية لهذا	الخلايا السرطانية للمريض.	الخلايا السرطانية ولتكيف	الخلايا السرطانية ولتكيف
الخلايا الطبيعية لهذا	الخلايا السرطانية البيولوجية الورمية , التشخيص,	الخلايا السرطانية البيولوجية الورمية , التشخيص,	الخلايا السرطانية البيولوجية الورمية , التشخيص,