

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2009

THESE N°: 36

Les antigènes carbohydrates
et l'intérêt sémiologique du CA 19-9
(Etude au service de biochimie de l'HMMI meknes)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle Lalla Soumia EL ALAOUI NAJIB

Née le 03 Juillet 1984 à Marrakech

Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie

MOTS CLES: Marqueurs tumoraux – Ca19.9 – Cancer – Antigènes carbohydrates.

JURY

Mr. L. CHABRAOUI

Professeur de Biochimie

Mr. L. BALOUCH

Professeur Agrégé de Biochimie

Mr. Y. BAMOU

Professeur de Biochimie

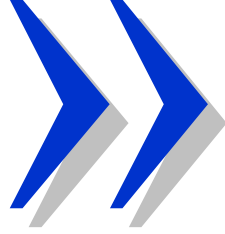
Mme. S. TELLAL

Professeur Agrégé de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم
الحكيم





**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALD Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUDAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSERDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumatologie Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie -Obstétrique
Traumatologie -Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
195. Pr. GAMRA Lamiae

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique

196. Pr. GAOUZI Ahmed
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*

Pneumo-phtisiologie

241. Pr. AIT OUMAR Hassan
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 245. Pr. CHAOUI Zineb
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine
 251. Pr. GHANNAM Rachid
 252. Pr. HAMMANI Lahcen
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 254. Pr. ISMAILI Hassane*
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 257. Pr. TACHINANTE Rajae
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
 262. Pr. BENAMR Said
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 265. Pr. BOUTALEB Najib*
 266. Pr. CHERTI Mohammed
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 268. Pr. EL HASSANI Amine
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Aziz
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie

290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI EL Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie

342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*

Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique

393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Btissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne

- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phthisiologie
 Pneumo-Phthisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

DEDICACES



A ma très chère mère

En témoignage de tant d'années de sacrifices, d'encouragement et de prières. Veuillez trouver dans ce travail, le fruit de vos peines et vos efforts, ainsi que le témoignage de mon grand amour.

Mon diplôme vous appartient. Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie que je puisse à mon tour vous combler.

A ma grand-mère

Ce travail représente le si peu avec lequel votre petite fille pourrait vous remercier pour tout l'amour et l'affection que vous lui avait donnée depuis toute petite.

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous.

Puisse Allah vous garder et vous accorde une bonne santé.

*A mon oncle Mohamed Hassan sa femme
et ces deux adorables fillettes Layane et Ouidiane*

Je te dédie mon oncle ce travail en témoignage de l'amour et du soutien que tu m'as toujours donné par ta présence à mes côtés à chaque moment où j'avais besoin de toi et d'avoir toujours cru en moi.

J'espère avoir été à la hauteur de votre estime et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous.

*A mon oncle Khalid, sa femme
et mes deux cousins Inès et Ahmed-illias*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour
envers vous.*

Je te remercie pour ton affection sans limites et ta confiance en moi.

Et je vous dédie ce travail tout en espérant que vous serais fière de moi.

A ma tante Nouzha

J'espère avoir été à la hauteur de ton estime et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour toi.

Que Dieu te protège et t'accorde tout le bonheur et la joie que tu mérites.

A ma tante Rachida, mon oncle Aziz et mon cousin Yahya

Je vous remercie pour tout votre aide et votre soutien moral dans les moments les plus difficiles.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous.

*A ma tante Najat, mon oncle Ali
et mon adorable cousin Bassam*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et du soutien que vous
m'avais toujours donné.*

*Je vous remercie pour tous vos précieux conseils et votre soutien même
en étant loin.*

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent

A la mémoire de mon grand-père

Que son âme repose en paix et que Dieu l'ait en sa sainte miséricorde.

A mes tantes Khadija et Mina

Je vous dédie ce travail afin de vous remercier pour votre soutien et j'espère que vous y trouverait l'expression de mon affection pour vous.

Que dieu vous protège.

*A tous mes amis Qui mon toujours soutenus
et encourager et que J'ai de la chance d'avoir*

Merci pour votre amitié qui compte énormément pour moi.

*A tous mes amis et collègues pharmaciens de la promotion
2008/2009 de la faculté de médecine et de pharmacie de rabat*

REMERCIEMENTS



A Notre Maître et Président de Thèse
Monsieur LAYACHI CHEBRAOUI
Professeur de Biochimie

Nous Vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu présider ce travail.

Votre modestie et l'extrême courtoisie de votre accueil nous ont beaucoup marquées.

Veillez trouver ici l'expression sincère de notre respect et le témoignage de notre profonde considération.

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Monsieur LHOUSINE BALOUCH

Professeur agrégé de Biochimie

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail.

Sans votre clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.

Vous nous avez toujours recueillis avec gentillesse et sympathie.

Veillez cher maître, trouver dans ce travail le témoignage respectueux de notre profonde reconnaissance et admiration.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur YOUSSEF BAMOU

Professeur d'e Biochimie

Vous nous faites un grand bonheur en acceptant de juger notre travail.

Vous nous avez reçu avec beaucoup d'amabilité, nous en avons été très touché.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A Notre Maître et Juge de Thèse

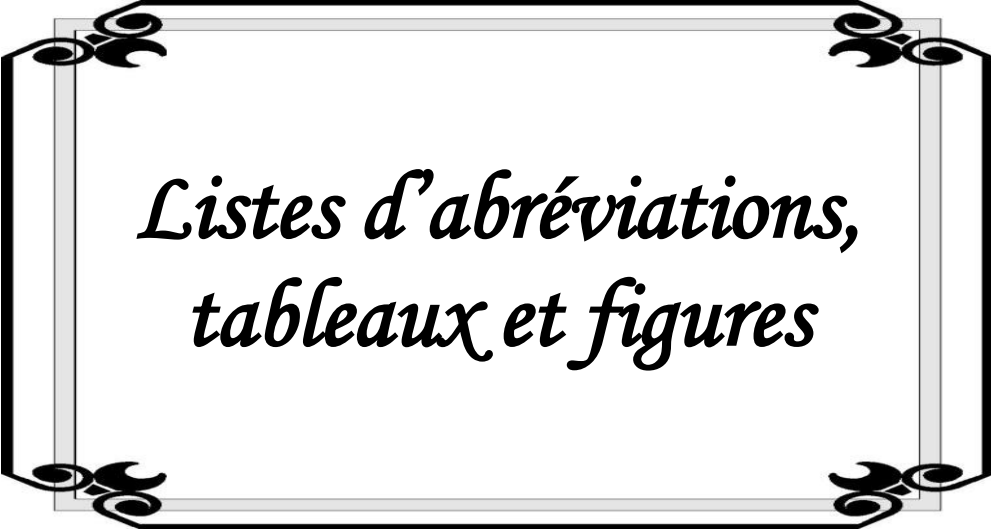
Madame SAIDA TALLAL

Professeur agrégé de Biochimie

Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait et de vous voir siéger parmi nos membres de jury.

En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur.

Veillez accepter l'expression de nos considérations les plus distinguées.



*Listes d'abréviations,
tableaux et figures*

LISTE DES ABREVIATIONS

A.C. ou C.A.	: Anitgènes Carbohydrates
ACE	: Antigène Carcino-Embryonnaire.
AFP	: Alpha-Foetoprotéine
PM	: Poids Moléculaire
HCG	: Hormone Chorionique Gonadotrope
IR	: Insuffisance Rénale
Sd	: Syndrome
CP	: Cancer du Pancreas
SEP	: Sclérose En Plaque
ADK	: Adénocarcinome Du Pancréas

LISTE DES TABLEAUX

Tableau a	Classification des principaux marqueurs tumoraux circulants	Page : 8
Tableau b	Tumeurs digestives et marqueurs associés	Page : 10
Tableau c	Tumeurs urologiques et marqueurs associés	Page : 11
Tableau d	Tumeurs diverses et marqueurs associés	Page : 11
Tableau e	Tumeurs gynécologiques et marqueurs associés	Page : 12
Tableau f	Valeurs seuils de quelques marqueurs tumoraux sériques	Page : 23
Tableau g	Distribution des dosages du CA19-9 au cours de l'année	Page : 72
Tableau h	Distribution de la prescription des marqueurs par services	Page : 74
Tableau i	Nombre des associations pour chacun des trois services	Page : 75
Tableau j	Nombre de dosage de chacun des marqueurs selon la pathologie au niveau du service de médecine interne	Page : 76
Tableau k	Nombre de dosage de chacun des marqueurs selon la pathologie au service de neurologie	Page : 78
Tableau l	Nombre de dosage de chacun des marqueurs selon la pathologie au service de neurologie	Page : 81

LISTE DES FIGURES

Figure 1	la cinétique ou chronologie de l'évolution tumorale.	Page : 4
Figure 2	Intérêt des marqueurs tumoraux selon le type histologique du cancer	Page : 9
Figure 3	Pourcentages obtenus des trois modes d'utilisation par les cliniciens des marqueurs tumoraux	Page : 15
Figure 4	Répartition en pourcentage des prescriptions des principaux marqueurs tumoraux	Page : 16
Figure 5	Construction d'une courbe receiver operative curves	Page : 19
Figure 6	Principe des courbes ROC	Page : 20
Figure 7	Principe de dosage des marqueurs tumoraux	Page : 22
Figure 8	Variations du CA 15–3 dans les mêmes échantillons de sérum	Page : 25
Figure 9	Dosage d'un antigène (ELISA compétition)	Page : 70
Figure 10	Réaction immunologique et émission du signal lumineux	Page : 70
Figure 11	Mécanisme de la réaction d'excitation et de la production du signal à la surface de l'électrode	Page : 71
Figure 12	Représentation graphique de la répartition des dosages du CA19-9	Page : 72
Figure 13	Répartition de la prescription du CA19-9 selon les services	Page :73
Figure 14	Répartition des nombres de dosages pour les différents marqueurs	Page :73
Figure 15	Représentation graphique de la répartition des prescriptions des marqueurs tumoraux selon les services	Page :74

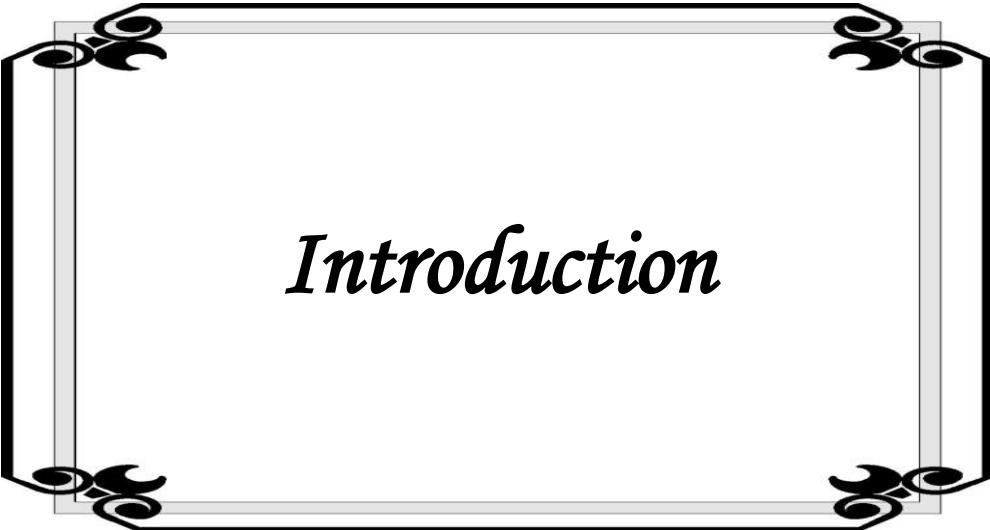
Figure 16	Représentation graphique du CA19-9 en fonction des pathologies au niveau du service de médecine interne	Page : 77
Figure 17	Représentation graphique des autres marqueurs en fonction des pathologies au niveau du service de médecine interne	Page :77
Figure 18	Représentation graphique du CA19-9 en fonction des pathologies au niveau du service de neurologie	Page : 79
Figure 19	Représentation graphique des autres marqueurs en fonction des pathologies au niveau du service de neurologie	Page : 80
Figure 20	Représentation graphique du CA19-9 en fonction des pathologies au niveau du service de pneumologie	Page : 82
Figure 21	Représentation graphique des autres marqueurs en fonction des pathologies au niveau du service de pneumologie	Page :82



Table des matières

INTRODUCTION	1
PARTIE I : RAPPEL SUR LES ANTIGENES CARBOHYDRATES	3
I- Rappel sur les cancers	4
II- Les marqueurs type antigène carbohydate	5
III- Le marqueur idéal ?	5
IV- Définir un marqueur tumoral dans la réalité	6
V- Place des CA dans la classification des marqueurs tumoraux	7
VI- Caractéristiques des marqueurs tumoraux	8
1- Localisation.....	8
<i>a- Marqueurs des tumeurs digestives)</i>	10
<i>b- Marqueurs des tumeurs urologiques</i>	10
<i>c- Marqueurs de tumeurs diverses</i>	11
<i>d- Marqueurs des tumeurs gynécologiques</i>	12
2- Rôle pathologique de quelques marqueurs	12
<i>a- CA19-9</i>	12
<i>b- CA15-3</i>	13
<i>c- CA125</i>	13
VII- Utilisation des marqueurs tumoraux	14
1- Objectifs de leur utilisation.....	14
2- Fréquence de leur utilisation	14
3- Leurs prescriptions inappropriées	16
4- Dosage sérique des marqueurs	17
<i>a. Sensibilité</i>	17
<i>b. Spécificité</i>	18
<i>c- Courbe ROC</i>	18
<i>d. Seuil de décision</i>	20
5- Techniques de dosage.....	22
6- Variabilité du dosage	23
<i>a- Variabilité biologique</i>	24
<i>b- Variabilité analytique</i>	24
7- L'étape de prescription des marqueurs	26
8- Comment exploiter les résultats	27
Partie II : L'antigène carbohydate 19-9	28
Chapitre I : CA19-9	29
I. Structure et dosage	29
1. Introduction	29
2. Nature	29

2. Rôle du CA19-9 dans le dépistage et le diagnostic précoce	60
3. Dans le bilan d'extension	61
4. Dans la réponse au traitement	62
5. Dans la surveillance du cancer	62
6. Par rapport aux autres marqueurs	62
<i>a- CA19-9 et l'ACE</i>	62
<i>b- CA19-9 et le CA72-4</i>	63
III. Le CA19-9 et le cancer colorectal	64
1. Bref rappel sur le cancer colorectal	64
2. Place du CA19-9 dans le cancer colorectal	65
<i>a-Dépistage et diagnostic précoce</i>	65
<i>b- Pronostic</i>	66
<i>c- Suivi thérapeutique</i>	66
<i>d- Surveillance</i>	67
PARTIE III : UTILISATION DU CA19-9 A L'HOPITAL MILITAIRE	
MOULAY ISMAIL DE MEKNES	68
I. Objectif	69
II. Méthode	69
III. Résultats	72
1- Répartition des dosages par mois de l'année	72
2- Répartition des dosages pour les différents types de marqueurs	73
3- Répartition des différents marqueurs selon les services	74
4- Association du CA19-9 aux autres marqueurs dans la prescription	75
5- Valeurs des différents marqueurs dosés selon les pathologies	75
<i>a- Service médecine interne</i>	76
<i>b- Service de neurologie</i>	78
<i>c- Service pneumologie</i>	81
IV- Discussion et résultats	83
CONCLUSION	86
RESUME	88
BIBLIOGRAPHIE	94

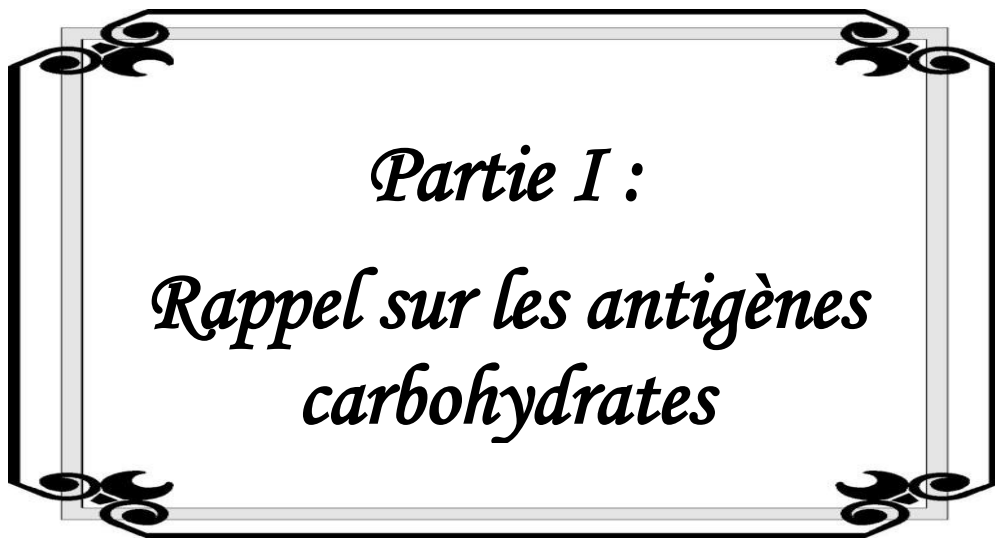


Les marqueurs tumoraux sont des composés qui reflètent la présence ou la progression d'une tumeur, il peut s'agir d'enzymes, d'autres protéines ou peptides de faible PM sécrétés par les tumeurs dans différents milieux biologiques, comme il peut s'agir aussi d'antigènes exprimés à la surface de la cellule cancéreuse et qui peuvent être libérés et détectés dans la circulation, ce qui ferait d'eux des témoins de la maladie cancéreuse (antigène carbohydate).

Durant ces 20 dernières années, le développement de nouvelles techniques de dosage rapide avec l'emploi d'anticorps monoclonaux a permis de mettre en évidence de très nombreux marqueurs tumoraux sériques. Ceux-ci ont suscité initialement un grand espoir pour le diagnostic, la surveillance thérapeutique, l'évolution de la maladie et le pronostic des différents cancers, notamment des cancers digestifs. Ils ont alors connu une utilisation clinique parfois excessive. Mais très vite, il a été constaté que peu de marqueurs tumoraux avaient une spécificité et une sensibilité suffisantes pour apporter un bénéfice clinique aux patients. ^[1]

Pour une bonne utilisation de ces dosages, des consensus ont émis des recommandations pour rationaliser les prescriptions et optimiser le dosage des marqueurs tumoraux. Il en résulte que la majorité de ces marqueurs est d'utilisation limitée au suivi thérapeutique et à l'appréciation du risque de rechute mais l'espoir reste ouvert quant à leur utilisation dans le but de diagnostic ou de dépistage du cancer.

Nous allons procéder d'abord par rappeler la physiopathologie et l'évolution dynamique des cancers avant de décrire l'utilité de l'utilisation des antigènes carbohydrates (C.A.) dans la pathologie cancéreuse en insistant sur le CA19-9 et son utilisation au niveau de l'hôpital Militaire Moulay Ismaïl de Meknès.



Partie I :
Rappel sur les antigènes
carbohydrates

I- RAPPEL SUR LES CANCERS :

Le cancer est un fléau universel. Au Maroc, le cancer du sein serait le plus fréquent suivi de la localisation pulmonaire, du col utérin et enfin le cancer de la prostate, ceci d'après une étude de l'Institut National d'Oncologie. Et il a été décidé dernièrement la mise au point du registre nationale du cancer, un outil qui permettra d'évaluer correctement l'épidémiologie du cancer à l'échelle nationale.

Les cellules cancéreuses sont des cellules qui vont perdre au cours des divisions successives les capacités de régulation inhérentes à toutes les cellules normales de l'organisme. La cellule cancéreuse devient alors immortelle, elle se multiplie indéfiniment sans se différencier et donne une lignée cancéreuse appelée clone. Elle échappe aux contraintes auxquelles sont soumises les cellules normales, se multiplie de façon permanente, anarchique et s'entasse en désordre sans respect pour la trame du tissu d'origine (Fig.1).^[3]

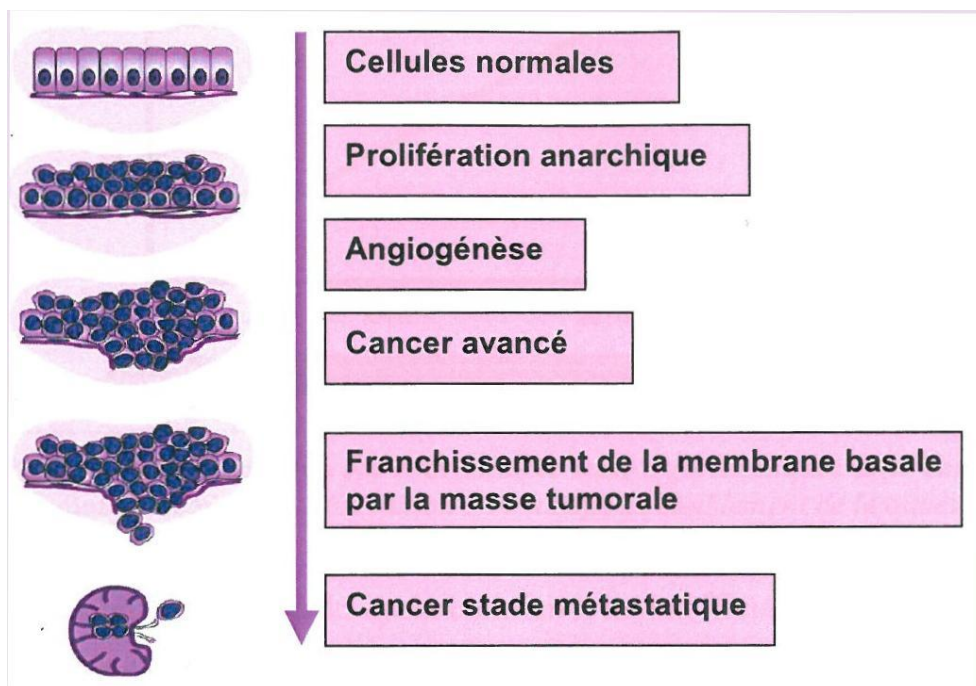


Figure 1 : la cinétique ou chronologie de l'évolution tumorale.

Il existe un équilibre entre la phase proliférative (cellules en cycle) et la phase quiescente de la tumeur (cellule au repos). Le cancer apparaît suite à une perte de la capacité d'apoptose et à l'expression d'une prolifération anarchique. Le coefficient de prolifération correspond au nombre de cellules en prolifération divisé par le nombre total de cellules. Il est souvent inférieur à 10% chez l'homme. 90% des cellules sont alors en quiescence et donc peu sensibles aux anti-néoplasiques. Le temps de dédoublement des métastases est plus court que celui de la tumeur mère.

II- LES MARQUEURS TYPE ANTIGENE CARBOHYDRATE :

Grâce au développement d'anticorps monoclonaux dirigés contre des extraits tumoraux ou des lignées cellulaires d'origine tumorale, les marqueurs tumoraux ont pu être identifiés. Ce sont des glycoprotéines de haut PM. La majorité est étiquetée et évaluée, aucun n'est spécifique d'une tumeur en particulier ou même d'un tissu. Généralement, ils sont utilisés dans le suivi que dans le diagnostic précoce ou le dépistage. Le CA125 peut faire exception du moment où certains auteurs rapportent qu'il peut être utilisé dans certains cas pour le dépistage du cancer de l'ovaire.

III- LE MARQUEUR IDEAL ?

Pour remplir cette condition, le marqueur doit être :

- Produit uniquement par la cellule cancéreuse et de façon très précoce ;
- Etre facilement accessible ;

- Avoir une concentration qui reflète la masse tumorale et sa cinétique ;
- Prévoir son évolution et prédire son extension ;
- Permettre d'évaluer l'efficacité du traitement et de surveiller les populations à risque ;
- -Avoir un dosage fiable, sensible, facile à mettre en œuvre, suffisamment rapide et peu coûteux.

A l'heure actuelle, aucun marqueur ne satisfait ces conditions exception faite de l'HCG (qui n'est pas un C.A.). Il n'existe pas de marqueurs spécifiques de tumeurs ; mais il y a des molécules dont la présence à des concentrations inhabituelles témoignerait de l'existence d'un cancer. En effet, ces molécules sont normalement présentes en faible concentration chez les sujets sains et en concentration un peu plus importante chez des sujets présentant des pathologies bénignes. La plupart des marqueurs biologiques ne sont pas spécifiques d'un organe. Seule peut être décrite une relative spécificité selon les types histologiques.

IV- DEFINIR UN MARQUEUR TUMORAL DANS LA REALITE :

Un marqueur tumoral est exprimé essentiellement par les cellules cancéreuses et libéré dans un « secteur » de l'organisme où sa concentration peut être mesurable (sang, urine, LCR, liquide d'épanchement...). Sa quantité dans la circulation reflète souvent le nombre de cellules cancéreuses dans la tumeur ou disséminées à distance pour former des métastases. Les marqueurs tumoraux les plus sensibles sont informatifs dès que la tumeur atteint 100 000 cellules cancéreuses. Le processus métastatique ne commence qu'à partir d'un

nombre 100 fois plus important ; par conséquent, le dosage des marqueurs tumoraux dans le sang paraît d'une grande utilité pour la détection précoce de la présence de petites tumeurs ou le suivi de leur évolution au cours des traitements au moins à un stade pré-métastatique.

Si on tente de comparer avec d'autres moyens d'investigation clinique, l'imagerie médicale permet de détecter au mieux une tumeur de la taille d'une tête d'épingle ($10 \cdot 10^6$ de cellules tumorales) alors que la palpation n'est fructueuse que pour les tumeurs superficielles de la taille d'une noisette (10^9 cellules tumorales). La cytopathologie est la seule à être capable de détecter une seule cellule pourvu que celle-ci soit récupérée dans le prélèvement examiné.

V-PLACE DES C.A. DANS LA CLASSIFICATION DES MARQUEURS TUMORAUX :

Les marqueurs toutes formes confondus sont très divers de part leur structure, leur origine, leur fonction et leur site d'action. Ainsi, plusieurs classifications ont été tentées et restent toutes imparfaites. Proposons une des classifications multiparamétriques qui a énuméré le plus grand nombre de marqueurs tumoraux actuellement disponible, ainsi sera visualisé où sont situés les antigènes carbohydrates.

Tableau a : Classification des principaux marqueurs tumoraux circulants

1-Glycoprotéines membranaires ou sécrétées
-Mucines : CA15-3, CA19-9, CA125, CA72-4 -Molécules d'adhésion : ACE -Transporteurs : AFP
2-Enzymes et dérivés
PAP, PSA, NSE, SCC
3-Hormones et dérivés (sécrétions eutopiques et ectopiques)
-HCG et Bhcg, Tg, CT, PTH, CgA -Hormones digestives et pancréatiques : gastrine, glucagon, insuline, VIP, somastatine -Hormones hypophysaires et hypothalamiques : LH, TSH, GH, ACTH, ADH -Catécholamines et dérivés, 5-HT, 5-HIAA
4-Molécules du cytosquelette
Cyfra21-1, TPA, TPS, TATI
5-Glycosaminoglycanes
Acide hyaluronique
6-Immunoglobulines monoclonales
7-MT témoinnant d'une réaction de l'hôte à l'invasion tumorale
CA125, enzymes (LDH, PAL, γ GT), ferritine, protéines inflammatoires, polyamines (spermidine, putrescine), β 2microglobuline, marqueurs viraux associés à la prolifération.

VI-CARACTERISTIQUES DES MARQUEURS TUMORAUX :

1- Localisation : ^[3]

Il existe une relation entre le type de marqueur et le type histologique de cancers (épidermoïde, adénocarcinome, métastase) aussi avec différents site anatomiques (digestif, urologiques, gynécologique...) (Fig.2).

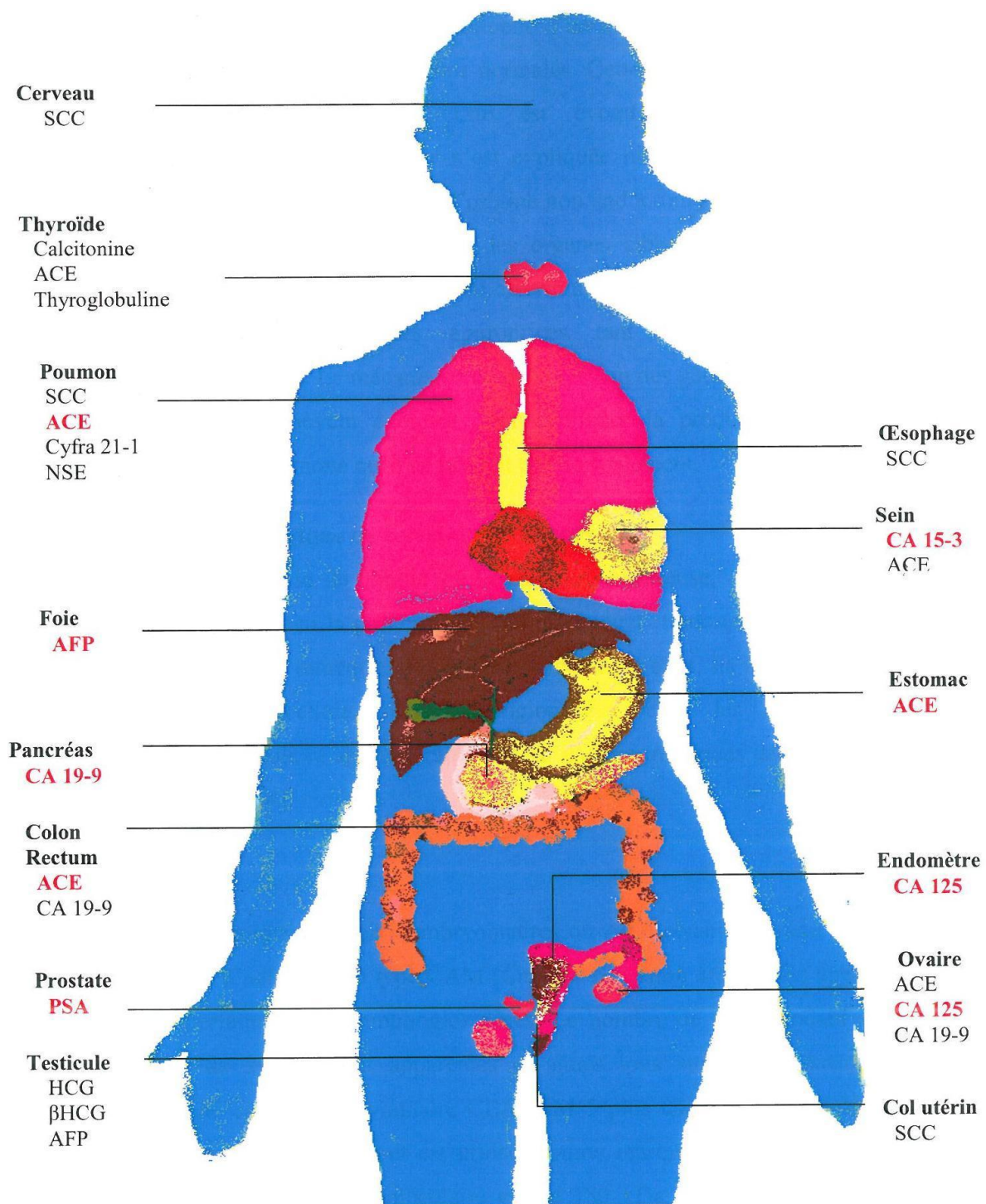


Figure 2 : Intérêt des marqueurs tumoraux selon le type histologique du cancer

a- Marqueurs des tumeurs digestives : ^[1]

Le tableau « b » montre la localisation des tumeurs digestives et leurs types histologiques; ainsi que les marqueurs principaux et secondaires associés.

Tableau b : Tumeurs digestives et marqueurs associés.

<i>Organe</i>	<i>Type histologique</i>	<i>Marqueur principal</i>	<i>Marqueur secondaire</i>
Œsophage	Adénocarcinome	ACE	CA19-9
Estomac	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA	
	Adénocarcinome	<u>CA72-4</u>	CA19-9, ACE
	Carcinoïde	5- HIAAu	5-HTPu, 5-HT, NSE
Foie	Carcinome	AFP	ACE
	Métastase	ACE, AFP, CA19-9, <u>CA15-3</u> , NSE	
Voies biliaires	Adénocarcinome	CA19-9	ACE
Pancréas	Adénocarcinome	CA19-9	ACE, <u>CA50</u>
	Endocrine	Hormones digestives	NSE
Grêle	Carcinoïde	5-HIAAu	5-HT, NSE
Côlon-rectum	Adénocarcinome	ACE	CA19-9, <u>CA50</u> , <u>CA195</u> , <u>CA72-4</u> , TAG72, Villine, <u>CA242</u> ,
Anus	Epidermoïde	SCC ou CYFRA21-1 ou TPA	

b- Marqueurs des tumeurs urologiques :

Le tableau suivant montre les organes affectés par les tumeurs urologiques et leurs types histologiques ; ainsi que les marqueurs principaux et secondaires associés.

Tableau c : Tumeurs urologiques et marqueurs associés

<i>Organe</i>	<i>Type histologique</i>	<i>Marqueur principal</i>	<i>Marqueur secondaire</i>
Prostate	Adénocarcinome	PSA, PSA libre	PAP
Vessie	Adénocarcinome	TPA, BTA	
Testicule	Non séminome ou mixte	HCG, β HCG libre, AFP, LDH	
	Séminome pur	HCG, β HCG, libre LDH	

c- Marqueurs des tumeurs diverses :

Le tableau « d » montre la localisation d'autres tumeurs et leurs types histologiques ; ainsi que les marqueurs principaux et secondaires associés.

Tableau d : Tumeurs diverses et marqueurs associés

<i>Organe</i>	<i>Type histologique</i>	<i>Marqueur principal</i>	<i>Marqueur Secondaire</i>
Médullosurrénale	Phéochromocytome	CgA, VMau, Mnu, Cau	NSE
Poumon	Adénocarcinome	ACE	
	Epidermoïde	SCC, CYFRA21-1, TPA	
	A petites cellules	NSE, CgA	
	Carcinoïde	5-HIAAu	5-HTPu, NSE
Plèvre	Mésothéliome	Acide hyaluronique (liquide pleural)	
Sphère ORL	Epidermoïde	SCC, CYFRA21-1, TPA	
Thyroïde	Médullaire	Calcitonine, ACE, CgA	
	Différenciée	Thyroglobuline	
Système nerveux	Neuroblastome	NSE, HVau, VMau, DA	
Peau	Mélanome	Protéine S100 β	
Diffus	Endocrine	CgA, NSA	

d- Marqueurs des tumeurs gynécologiques : ^[42]

Le tableau suivant montre les organes affectés par les tumeurs gynécologiques et leurs types histologiques ; ainsi que les marqueurs principaux et secondaires associés.

Tableau e : Tumeurs gynécologiques et marqueurs associés

<i>Organe</i>	<i>Type histologique</i>	<i>Marqueur principal</i>	<i>Marqueur secondaire</i>
Sein	Adénocarcinome	CA15-3 , ACE, HER2/neu	
Ovaire	Séreux	CA125	
	Mucineux	CA19-9	ACE, CA72-4
	Germinal	AFP, β HCGtotale, TPA	
	Granulosa	Inhibine	Œstradiol, AMH
Col utérin	Epidermoïde	SCC, CYFRA21-1	
Endomètre	Adénocarcinome	CA125 , CA19-9	
Placenta	Trophoblastique	HCG, Bhcg libre	HPL

2- Rôle pathologique de quelques marqueurs :

Des travaux récents ont montré la participation des marqueurs tumoraux aux interactions entre la tumeur et son environnement. ^[16] Dans ce chapitre, nous allons nous limiter aux effets des antigènes carbohydrates et, en particulier, ceux du CA19-9 dans le processus de l'évolution tumorale.

a- CA19-9 : ^{[19] [89]}

Nous allons nous limiter à la description de l'effet de ce marqueur. Son étude plus détaillée fera l'objet d'une section ultérieure de ce travail.

Le CA19-9 constitue un ligand de la E-sélectine, molécule endothéliale d'adhésion leucocytaire. Il favorise l'adhésion des cellules malignes à l'endothélium vasculaire, ainsi la dissémination hématogène des cellules exprime cet antigène. Il se trouve, en outre, inhibiteur de l'adhésion des leucocytes à l'endothélium péri-tumoral engendrant ainsi une immunodépression locale.

b- CA15-3 : ^[42]

Dans les cellules cancéreuses, la glycoprotéine (mucine : MUC 1) porteuse du fragment CA15-3 perd sa polarité et devient circonférentielle ; ainsi la présence de cette glycoprotéine transformée à la surface des cellules joue probablement un rôle dans la perte d'adhésion des cellules cancéreuses entre elles. L'interaction avec l'endothélium péri-tumoral facilite l'invasion et la diffusion métastatique.

Cette mucine joue aussi un rôle d'immunosuppresseur en inhibant les lymphocytes activés.

c- CA125 : ^[19]

Les mécanismes d'action du CA125 dans le comportement tumoral sont encore méconnus en détail ; cependant, on lui a attribué une activité immunosuppressive.

Remarque :

Ce rappel sur le rôle pathologique nous paraît nécessaire pour montrer que les marqueurs tumoraux ne sont pas là dans la circulation juste pour nous indiquer la présence d'une tumeur mais qu'ils ont bien un rôle dans le processus tumoral.

VII-UTILISATION DES MARQUEURS TUMORAUX :

1- Objectifs de leur utilisation :

Les marqueurs biologiques sont généralement utilisés avec quatre objectifs distincts : ^[4]

- La conduite de l'évolution clinique après traitement (monitorage) ;
- La surveillance de l'évolution clinique après traitement ;
- La prédiction d'une rechute ou d'une progression indépendamment des effets d'un futur traitement (facteur pronostic) ;
- La prédiction d'une réponse ou d'une résistance à un traitement spécifique (facteur prédictif)

2- Fréquence de leur utilisation :

De nombreux travaux, tant nationaux qu'internationaux, ont montré l'intérêt de la représentation graphique de la cinétique des marqueurs tumoraux pour mieux évaluer l'efficacité thérapeutique et permettre un diagnostic plus précoce des récurrences. ^[5,6]

Les consensus médicaux qui sont anciens, ne reconnaissent pas cet usage des cinétiques. ^[7, 8,9] Alors un groupe de travail du Collège national de biochimie des hôpitaux (CNBH), s'est alors constitué pour mener une enquête dont objectif est de montrer comment les cliniciens, particulièrement les oncologues et les biologistes appréhendent cette contradiction dans leur pratique quotidienne et de réfléchir aux évolutions possibles. Cette enquête a été faite sur des sites bien répartis sur tout le territoire Français. ^[10]

Les résultats de l'étude étaient basés sur deux paramètres :

- L'un était de démontrer le but de la prescription des marqueurs (Fig3) ;
- Le second, la fréquence des prescriptions des marqueurs tumoraux les uns par rapport aux autres (Fig4).

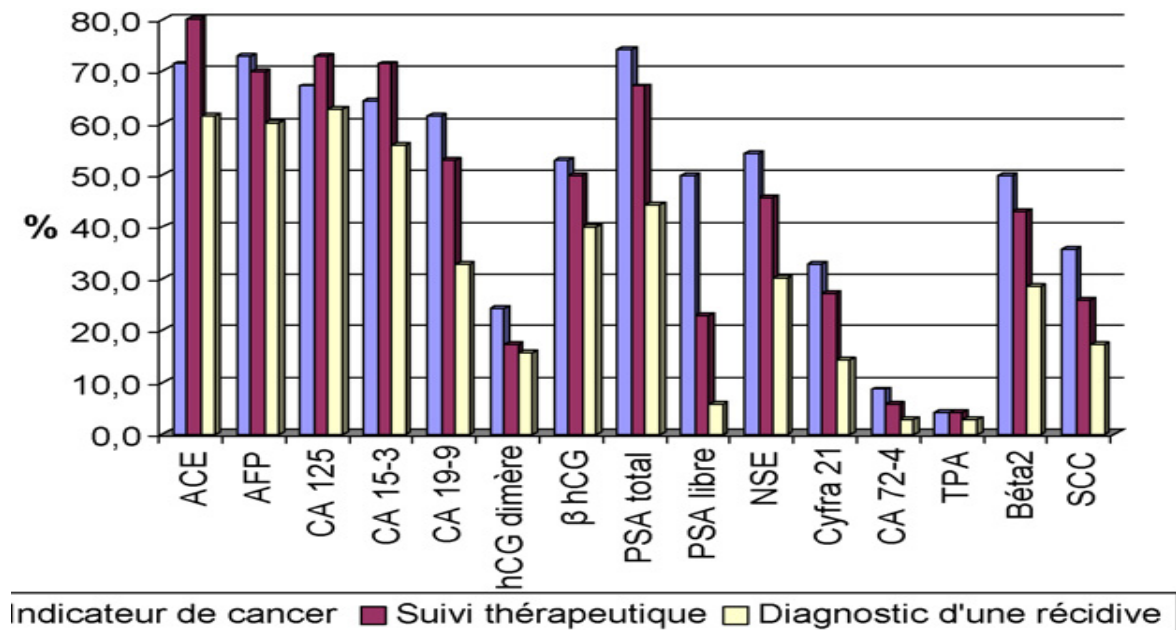


Figure 3 : Pourcentages obtenus des trois modes d'utilisation par les cliniciens des marqueurs tumoraux.

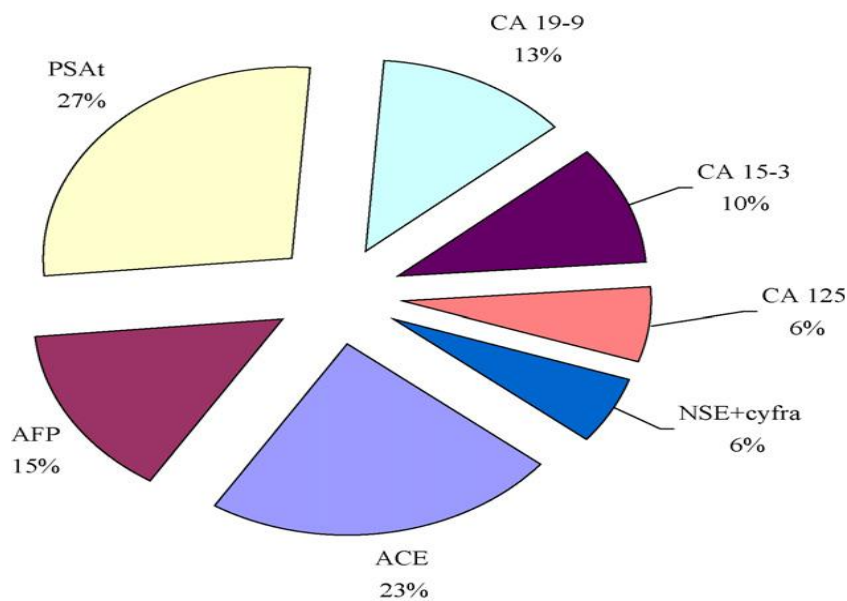


Figure 4 : Répartition en pourcentage des prescriptions des principaux marqueurs tumoraux.

3- Leurs prescriptions inappropriées :

Les marqueurs tumoraux sont associés à différents types de cancers ; mais peuvent augmentés également dans plusieurs maladies bénignes. Dans ce sens, des organisations tel que European Group on Tumour Markers (EGTM), the American Society of Clinical Oncology (ASCO) et the National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) ont élaborés des guides pour le bon usage de ces marqueurs tumoraux. Malheureusement, des audits effectués dans différents pays ont démontrés que les cliniciens ne respectaient pas toujours ces guides dans la pratique clinique.

La quantification de la magnitude d'une prescription inappropriée était, par exemple, de 89,5% en Grèce. L'étude menée par Arioli et al. en Italie a montré que seulement 5% des demandes de marqueurs tumoraux étaient appropriées.^[11] En Turquie, Yilmaz a trouvé que 26,6% des demandes de CA15-3 et 23% des demandes de CA125 (normalement prescrit chez la femme respectivement pour le cancer du sein et de l'ovaire) concernés des malades de sexe masculin.^[12] Mc Donnell, ayant effectué la même étude au nord de l'Irlande a trouvé quand à lui 26% de CA15-3 et 17% de CA125 également chez des malades hommes.^[13] Contrairement aux résultats précédents, Loi et al. ont eux obtenu 69% de demandes appropriées suite à une étude faite en Australie.^[14]

4- Dosage sérique des marqueurs :

C'est le prescripteur, au moment du diagnostic et avant tout traitement, qui décide des marqueurs à doser, et ce pour identifier les marqueurs le plus sensible qui sera retenu pour la surveillance. Dans « les standards, options, recommandations » (SOR), le dosage des marqueurs n'est conçu que dans le cadre d'une tumeur primitive accessible au traitement spécifique.

Le biologiste est tenu de faire le choix du test de dosage le plus discriminant. Par conséquent, il est nécessaire de maîtriser des paramètres relatifs à la bonne utilisation du marqueur : sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative, établissement et interprétation de la courbe ROC et du seuil décisionnel.

a. Sensibilité :

Elle correspond au pourcentage de sujets ayant un résultat positif par rapport à une valeur seuil chez des patients porteurs du cancer étudié.

La valeur seuil choisie de normalité doit être un compromis entre sensibilité et spécificité dans une localisation définie. [1]

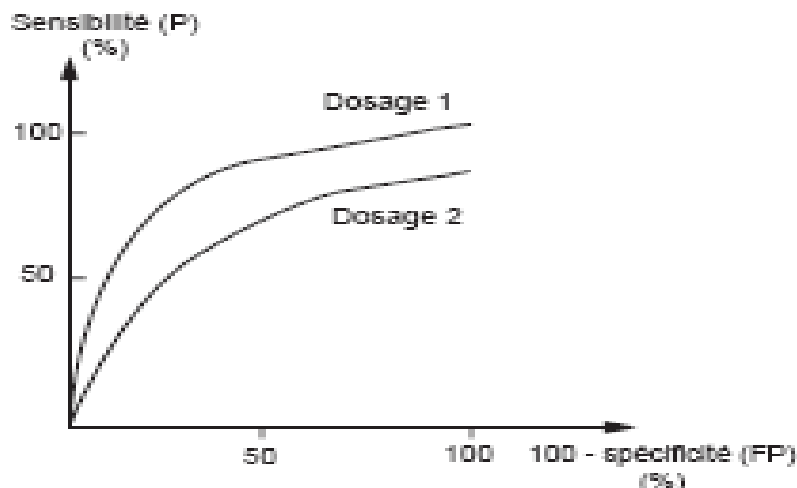


Figure 5: Construction d'une courbe Receiver Operative Curves. Variation de la spécificité et de la sensibilité du dosage d'un marqueur en fonction des différentes valeurs seuils. Le dosage 1 est de meilleure qualité que le dosage 2.

La technique des courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) optimise le partage en calculant les sensibilités et les spécificités cliniques pour chaque valeur observée dans la distribution des valeurs des sujets sains et pathologiques (Fig.6). Par ailleurs, il n'est pas nécessaire d'avoir une distribution gaussienne des valeurs pour utiliser les courbes ROC qui, de plus, permettent la comparaison de plusieurs tests différents sur le même échantillon avec la même pathologie. [16]

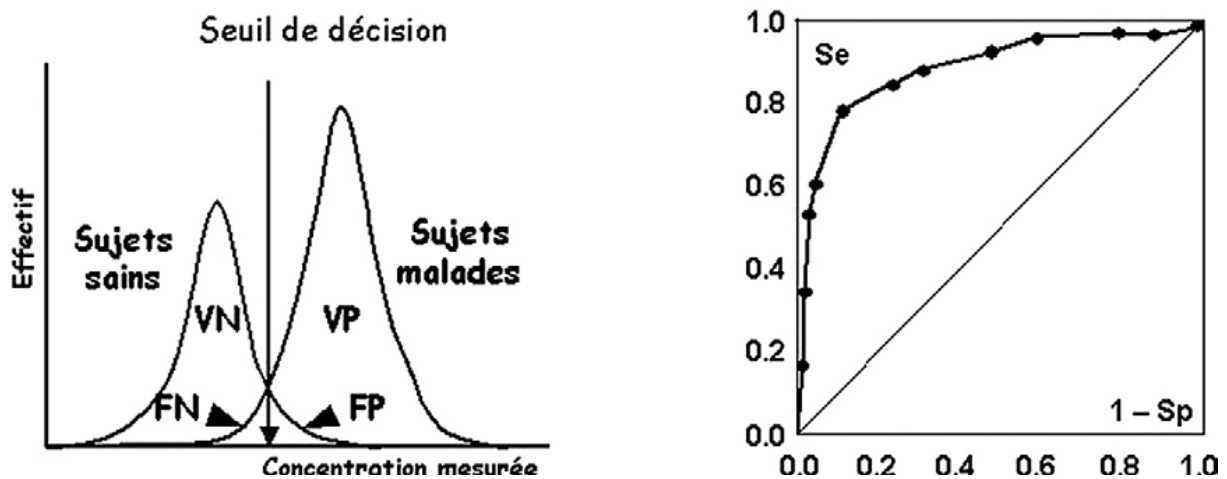


Figure 6: Principe des courbes ROC (Receiver Operating Characteristics). Les courbes ROC montrent la relation entre la probabilité de déclarer « atteint » un individu réellement malade (sensibilité) et la probabilité de déclarer « atteint » un individu réellement indemne ($1 - Sp$) pour toute la gamme des valeurs du seuil de décision.

d. Seuil de décision :

Le seuil de décision est estimé par rapport à :

- Une population de sujets sains ;
- Une population de sujets porteurs d'une affection bénigne ;
- Une population de sujets porteurs de cancer d'une autre localisation que celle concernée par le marqueur. ^[15]

Les concentrations de marqueurs tumoraux ne peuvent être considérées comme des constantes biologiques classiques car elles posent un problème particulier pour la fixation des valeurs usuelles. La limite inférieure des valeurs usuelles est sans intérêt pour le diagnostic du cancer.

L'absence totale de régulation physiologique des concentrations circulantes de marqueurs tumoraux en fait des paramètres biologiques pour lesquels il n'existe pas de valeurs de référence au sens usuel.

La concentration sanguine d'un marqueur dépend en premier lieu de la production tumorale; c'est-à-dire du nombre de cellules tumorales sécrétantes à un moment donné.

Elle dépend également de la capacité de la tumeur à exprimer le marqueur (différenciation tumorale) et à le libérer dans la circulation (vascularisation tumorale, zones de nécrose). Elle dépend aussi de la corpulence du patient qui détermine le volume sanguin (volume de dilution du marqueur dans l'organisme) et de la capacité d'épuration du marqueur (intégrité des fonctions rénales et hépatiques notamment).

La seule référence pour interpréter les résultats est donc l'évolution clinique du patient. Et les critères varient avec l'étape de la prise en charge du patient atteint du cancer et le traitement institué.

On utilise donc la notion de valeur seuil, c'est-à-dire la concentration au-delà de laquelle il existe une forte probabilité de présence d'un processus tumoral évolutif. Du fait de la grande prévalence de concentrations inférieures à la valeur seuil dans une population de patients atteints de cancers, les histogrammes montrent des distributions très asymétriques, dont la normalité est rejetée par les tests statistiques. ^[16]

5- Techniques de dosage : [17][18]

La présence de ces marqueurs dans les liquides biologiques est recherchée à l'aide de techniques variées. Celles-ci mettent en jeu la réaction immunologique (système anticorps-antigène) et un traceur (radioélément, enzyme, luminophore). Les premiers dosages radio-immunologiques, enzymo-immunologiques et immuno-radiométriques employaient des immuno-réactifs à base d'anticorps polyclonaux. Ils étaient composés de nombreuses variétés d'immunoglobulines dirigées contre différents sites antigéniques de la molécule ayant servi à leur production.

Ces techniques à base de préparations polyclonales présentaient plusieurs inconvénients. Les anticorps ne reconnaissaient pas le même déterminant antigénique et ne présentaient alors pas tous la même spécificité pour la molécule à doser. Et même à spécificité égale, leurs caractéristiques de réactivité différentes (constante d'affinité, nombre de sites reconnus...) ne permettaient pas d'obtenir des immuno-réactifs identiques d'un lot à l'autre.

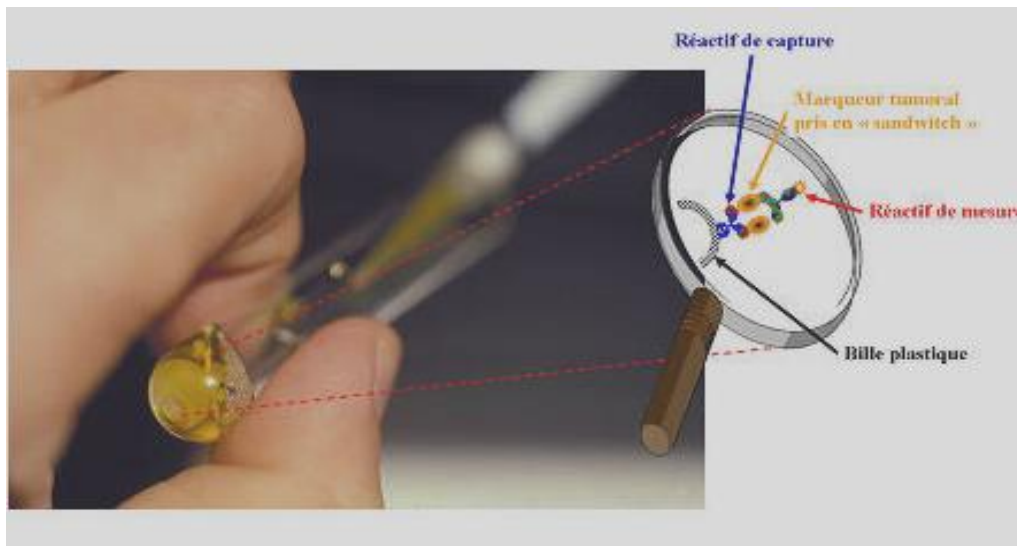


Figure 7 : Principe de dosage des marqueurs tumoraux.

L'introduction de techniques rapides basées sur l'emploi d'anticorps monoclonaux a résolu ces problèmes : ces anticorps sont dirigés contre un unique déterminant antigénique. Leur production par hybridation lymphocytaire avec une lignée de cellules tumorales myélomateuses est illimitée dans le temps. Ces techniques ont permis de découvrir de nombreux antigènes associés aux tumeurs et d'augmenter la sensibilité et la spécificité des méthodes d'analyses et une standardisation plus rigoureuse de celles-ci.

Tableau f : Valeurs seuils de quelques marqueurs tumoraux sériques

Marqueurs tumoraux	Valeurs seuils
ACE	<5 µg/l
AFP	<10 µg/l
CA125	<35 µg/l
CA15-3	<30 µg/l
CA19-9	<37 µg/l
PSA	Selon l'âge
HCG	<10U/L

6-Variabilité du dosage:

Ces dosages souffrent en premier lieu de problèmes de standardisation difficiles à résoudre. Cette variabilité dans les résultats des dosages biologiques est un phénomène dont l'origine peut-être de nature biologique et/ ou analytique.

a-Variabilité biologique :

Les fluctuations d'origine biologique peuvent-être secondaires à une variabilité intra-individuelle liée à l'état du patient (rythme physiologique, vieillissement, pathologies bénignes associées) ou à une variabilité inter-individuelle inhérente à l'hétérogénéité de la population (origine ethnique, facteurs génétiques).

En effet, les marqueurs tumoraux dérivent tous de molécules physiologiques complexes, le plus souvent de glycoprotéines fortement glyquées. Certains ont subi des altérations structurelles dues à des glycosylations incorrectes dans les cellules tumorales (exemple AFP, CA15-3, PSA, thyroglobuline), qui introduisent une variabilité structurelle entre tumeurs du même type ^[19]. Les préparations étalon sont donc basées sur une immunoréactivité et non sur une activité biologique ou encore moins sur une structure moléculaire.

La complexité des molécules à l'origine des marqueurs tumoraux sériques et la variabilité des situations conduisant à leur hyperexpression (amplification génique, surexpression, biosynthèse anormale...) sont à l'origine d'une grande variabilité de résultats et rendent difficile, sinon impossible, dans certains cas, la mise au point d'un véritable étalonnage qui permettrait de réduire les différences considérables de résultats entre techniques.

b-Variabilité analytique :

b-1-Phase pré-analytique :

Englobe les étapes depuis le prélèvement de l'échantillon à analyser jusqu'au démarrage du dosage qui peuvent fausser les résultats :

- ❖ Identification de l'échantillon ;
- ❖ Nature du prélèvement ;
- ❖ Conditions de conservation.

b-2-Phase analytique :

Il existe actuellement une trop grande variabilité de résultats entre les différentes méthodes disponibles sur le marché et pour certains dosages cette variabilité est hors des limites acceptables (Fig.8) ^[20]. De ce fait, la confrontation que font les cliniciens de résultats obtenus par différentes méthodes (ce qui ne devrait pas se produire si les prescripteurs respectaient les règles de bonne pratique) leur fait mettre fortement en doute la qualité de ces dosages, voire les décourage de les utiliser. ^[16]

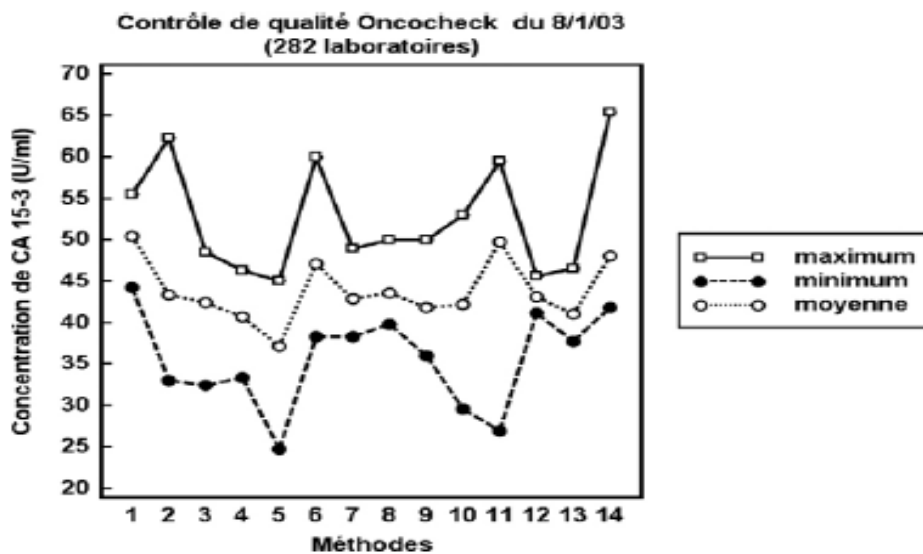


Figure 8 : Variations du CA 15-3 dans les mêmes échantillons de sérum entre 14 méthodes différentes. D'après le contrôle de qualité international Oncocheck.

7- L'étape de prescription des marqueurs :

Pour les demandes de dosages de marqueurs tumoraux il est au minimum nécessaire de connaître le type histologique de la tumeur et l'état du patient à la date de prescription (diagnostic, surveillance, traitement...). Il est indispensable de disposer des résultats antérieurs.

Il existe de multiples causes d'élévations des concentrations de marqueurs tumoraux sériques, le plus souvent sans lien évident avec la présence d'un processus tumoral mais parfois indirectement liées à l'évolution du cancer. Ces élévations sont, en général, modérées (deux à trois fois la valeur seuil) et souvent temporaires.

C'est particulièrement évident dans la recherche de causes d'élévations non spécifiques qui peuvent coexister avec la maladie cancéreuse. De plus, c'est la seule façon de pouvoir suspecter un effet crochet dans une analyse, en ayant connaissance de l'éventualité d'une sécrétion massive de marqueur.

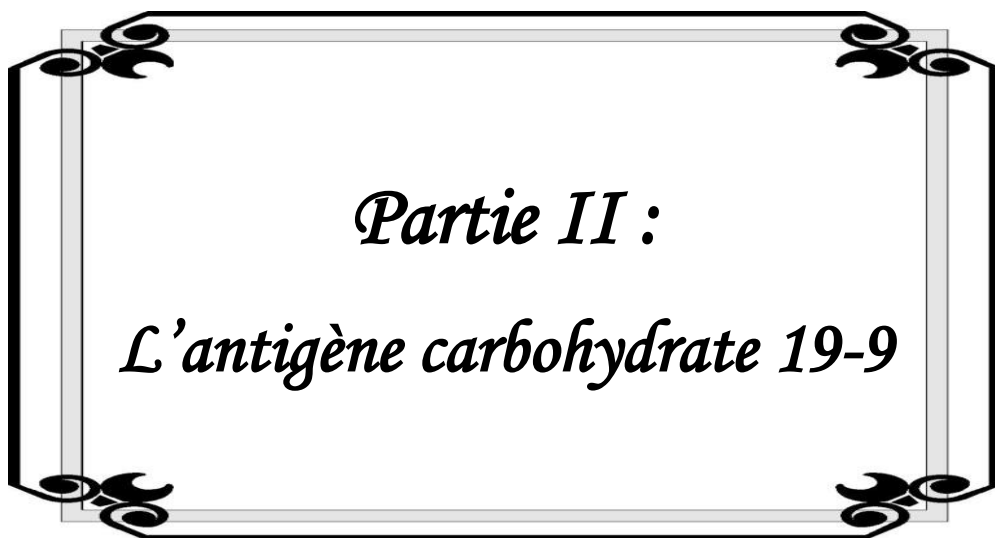
Enfin, il faut souligner le « phénomène d'entraînement des CA » dans les adénocarcinomes. Ces tumeurs sécrètent de manière prépondérante un des marqueurs de la série des CA (qui appartiennent tous au groupe des mucines), qui constituera la cible biologique utilisée pour la surveillance de ces cancers. Mais également en quantité moindre les autres CA.

Une prescription inadaptée d'autres CA que le CA cible révélera ainsi des concentrations augmentées, bien qu'en moindre proportion, d'un ou de plusieurs autres CA, qu'il ne faudrait pas interpréter comme le développement d'un second cancer.

8-Comment exploiter les résultats :

Les règles d'utilisation des marqueurs tumoraux : [21] [22]

- Les dosages doivent impérativement être suivis par le même laboratoire ou par un laboratoire utilisant des techniques identiques afin d'éviter les variations des taux dues à l'utilisation de réactifs différents ;
- Un premier résultat supérieur aux valeurs normales doit être vérifié sur un deuxième prélèvement ;
- Le résultat d'un dosage de marqueur sérique doit être interprété en fonction du contexte clinique et des résultats des autres examens cliniques, biologiques ou radiologiques ;
- Il faut éviter de doser plusieurs marqueurs lorsqu'un seul est informatif ;
- Un dosage de marqueur tumoral ne doit être réalisé que si le résultat est susceptible d'entraîner une décision thérapeutique.



Partie II :
L'antigène carbohydrate 19-9

CHAPITRE I : LE CA19-9 :

I- STRUCTURE ET DOSAGE :

1. Introduction

L'antigène carbohydate 19-9 (CA 19-9) ou GIGA (gastro-intestinal carbohydate antigen) fait partie des antigènes tumoraux mis en évidence grâce à la technologie d'hybridation lymphocytaire permettant la production d'anticorps monoclonaux et la recherche systématique d'épitopes présents dans certaines tumeurs. ^[23]

Il a été identifié en 1979 par Koprowski grâce à l'anticorps monoclonal 1116-NS 19-9 obtenu par immunisation de souris avec une lignée cellulaire SW 1116 dérivée d'un adénocarcinome du côlon humain. ^[25]

Le CA19-9 peut-être dosé dans différentes situations, mais le cancer du pancréas reste l'indication majeure. ^{[24] [2]}

2. Nature

Le CA19-9 est un antigène polysaccharidique présent sur des mucines de haut poids moléculaire (200 à 800 kDa), l'épitope répétitif reconnu par l'anticorps étant un dérivé sialylé d'un pentasaccharide associé au groupe sanguin Lewis a, lacto-N-fucopentose II sialylé. ^[27]

Le CA19-9 est codé au moins par les gènes MUC 1 et MUC 7. ^[28]

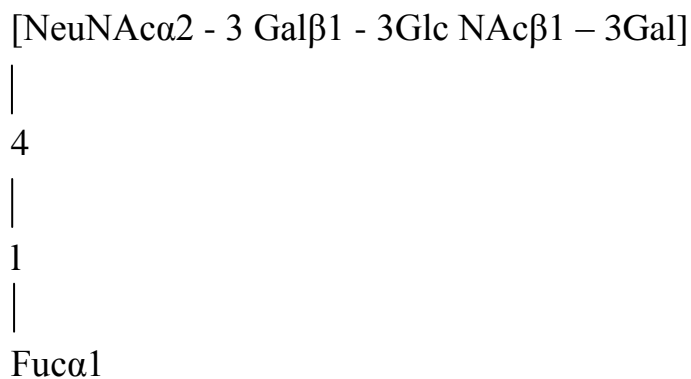
L'épitope du CA19-9 est fixé sur un antigène membranaire qui est un monosialoganglioside de structure proche de celle de l'antigène du groupe sanguin Lewis a puis est exprimé à la surface des cellules.

Du fait que l'antigène CA19-9 est un dérivé de l'antigène Lewis. L'immunoréactivité de l'antigène CA19-9 sur la surface de la cellule épithéliale nécessite l'expression du phénotype Lewis. Ceci a une conséquence importante chez les sujets ayant un phénotype Lewis négatif (Lewis^{a-b-}) qui sont incapable de synthétiser cet antigène. Donc le taux de CA19-9 sérique reste nul chez ce type d'individu. Cette situation n'est pas rare puisque environ 7-10% de la population générale appartient à cette catégorie.^[30] Ceci limite d'emblée la sensibilité de ce marqueur qui en aucun cas ne peut dépasser 90%.

Un taux de CA19-9 nul ou indosable dans le sérum traduit un groupe sanguin Lewis négatif. Il est définitivement inutile de le doser à nouveau chez ces malades et encore plus nuisible de se rassurer faussement devant un tel résultat.^[1]

3. Structure primaire :

Structure de la séquence de sucres :



Les résidus d'acide sialique et de fucose sont indispensables à la liaison antigène-anticorps.

4. Masse moléculaire : [24]

La forme mucineuse de l'antigène a été caractérisée et purifiée. La sous-unité de la mucine apparaît comme une glycoprotéine de 210 kDa qui, en l'absence de détergents ou de conditions dénaturantes, s'agrège pour former des composés de haut poids moléculaire de 600 à 2000 kDa.

Plus de 85% (en poids) de la glycoprotéine est formée de sucres. Environ 35% de la protéine est constituée de sérine, thréonine et proline. Il s'agit d'un trait caractéristique des antigènes de type mucine associés aux tumeurs épithéliales.

5. Distribution :

La mucine est présente dans l'épithélium de l'estomac, de l'intestin et du pancréas fœtal. Chez l'adulte, on la trouve en très faible quantité dans les tissus du foie, des poumons et du pancréas. Cette mucine étant exclusivement excrétée par le foie, on peut observer une nette élévation du CA19-9 en cas de cholestase bénigne. [33]

6. Demi-vie : [24]

La demi-vie du CA 19-9 est de 1 jour ou de 9 jours. En effet, la demi-vie d'un marqueur tumoral peut être modifiée à cause de sa structure, en particulier en raison de son niveau de glycosylation. Les conditions physiopathologiques du patient influencent aussi fortement l'élimination (insuffisances hépatiques ou rénales).

7. Méthode de dosage :

Le dosage du CA 19-9 s'effectue par une méthode immunométrique à l'aide de l'anticorps monoclonal 1116-NS-19-9 et fondée sur le principe «sandwich ». Cette méthode utilise un premier anticorps froid fixé sur une phase solide, capturant l'antigène CA 19-9 et un deuxième anticorps marqué révélant la liaison antigène anticorps. Les résultats du dosage sont exprimés en unités arbitraires par millilitre (UI/ml).

La plupart des trousse de dosage utilisent le même anticorps monoclonal (1116-NS-19.9) comme anticorps de capture et de révélation. Plus récemment, des techniques utilisant d'autres anticorps monoclonaux ont été commercialisées. Il existe des variations inter-techniques importantes (rencontrés aussi avec les techniques utilisant le même anticorps (1116-NS-19.9) dues, en particulier, à l'absence d'étalon international de référence, et aux différentes formes moléculaires portant l'épitope. ^[34]

La limite de détection est définie comme étant la plus petite concentration différente de 0 avec une probabilité de 95 %. Elle a été déterminée à 1,5 U/ml.

8. Spécificité :

Le CA19-9 ne possède pas cette qualité de spécificité. Il est présent dans les épithéliums de nombreux tissus (pancréas, estomac, ...). Une élévation (habituellement modérée) peut être notée en cas d'affection bénigne de chacun de ces organes. Il en est de même en cas d'affection maligne.

En excluant l'adénocarcinome pancréatique, une élévation du CA19-9 est associée à une tumeur biliaire (67 %), un hépatocarcinome (49%), un adénocarcinome gastrique (41%), colique (34%), œsophagien (22%) et à une tumeur non digestive (14 %).^[36]

II. UTILITES ET INTERETS DU CA19-9 DANS LES CANCERS DIGESTIFS :

1. Dépistage, diagnostic précoce :^[18]

La sensibilité du CA19-9 est élevée dans 60 à 65% des cancers de l'estomac et dans 75 à 80% des cancers du pancréas.

Le CA 19-9 est le marqueur de première intention du cancer du pancréas (sensibilité de 70 % à 90 % et spécificité de 75 % à 100 % pour une valeur seuil de 37 UI/ml) et un des marqueurs proposés, mais très contestés des cancers colorectaux. Par ailleurs, on peut le trouver élevé dans les cancers de l'estomac et des voies biliaires et plus rarement dans le cancer de l'œsophage^[41].

Le CA19-9 dont la sensibilité pour l'ensemble des cancers digestifs est de 89%, peut être élevé également dans 9 à 10% des cancers non digestifs tels que le cancer du sein et le cancer de l'ovaire pour lesquels les antigènes CA15-3 et CA125 sont respectivement plus spécifiques, dans certains sarcomes des tissus mous, certaines tumeurs rénales, thyroïdiennes, bronchiques.

2. Bilan d'extension :

Bien qu'il n'ait pas été mis en évidence de corrélation significative entre les taux du CA19-9 et les modalités d'extension ganglionnaire ou métastatique, les taux initiaux du CA19-9 sont corrélés dans la majorité des cas avec la masse cellulaire tumorale et par conséquent avec le pronostic.

De plus les cancers indifférenciés ont des taux de CA19-9 initialement plus élevés que les cancers différenciés.

3. Réponse au traitement :

Après une exérèse chirurgicale de la tumeur primaire gastrique ou pancréatique, de ses ganglions et des éventuelles évolutions métastatiques péritonéales et hépatiques, les taux du CA19-9 s'abaissent en quelques jours pour se normaliser en quelques semaines.

Les traitements radiothérapeutiques et/ou chimiothérapeutiques utilisés à titre adjuvant, curatif ou palliatif pour une évolution persistante ou récidivante ont un impact sur des taux du CA19-9 mais l'évolution de celui-ci est très différente selon les circonstances.

La régression du marqueur est fonction de l'efficacité du traitement mais aussi de l'importance du taux initial pré-thérapeutique, le pronostic étant d'autant meilleur que le taux initial est peu élevé.

4. La surveillance :

Au cours de l'évolution post-thérapeutique et en l'absence de toute symptomatologie de suspicion de récurrence ou de métastase, le rythme des dosages doit obéir à un protocole strict : un dosage par mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant un an et enfin tous les 6 mois.

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

Au niveau de la surveillance il y a trois cas de figure :

a- Persistance après traitement d'un taux élevé de CA19-9 :

Dans les cancers digestifs non résécables, les taux de CA19-9 sont inchangés après une simple laparotomie exploratrice.

Après exérèse chirurgicale macroscopiquement complète d'une tumeur primaire digestive, de ses ganglions, d'une éventuelle évolution métastatique péritonéale et ou hépatique, la persistance d'un taux de CA19-9 élevé est un signe de persistance d'éléments cellulaires tumoraux.

b- Normalisation du CA19-9 :

Lorsque les taux de CA19-9 se normalisent après traitement d'un cancer digestif, l'absence d'évolution néoplasique est quasi obligatoire. Il est exceptionnel que, pour les patients à taux initialement élevé de CA19-9, une normalisation ne corresponde pas au contrôle de l'évolution tumorale.

Une persistance d'un taux normal de CA19-9 est donc signe de stabilisation temporaire ou de guérison du cancer digestif.

c- Augmentation du CA19-9 :

Le pourcentage d'évolution récidivante ou métastatique avec un CA19-9 élevé est le même que pour les évolutions premières. De même que pour les taux initiaux pré-thérapeutiques, des taux faiblement élevés peuvent ne pas correspondre à une évolution tumorale.

L'intervalle de temps entre l'élévation du CA19-9 et la mise en évidence de la récurrence de la métastase est variable. Ce temps est d'autant plus court que la récurrence ou la métastase est importante; c'est-à-dire que la masse cellulaire tumorale est importante.

Chapitre II : Littérature actuelle sur les performances du CA19-9 dans les cancers digestifs

Le CA19-9 trouve son utilité essentiellement dans les différents cancers de la sphère digestive et plus particulièrement dans l'affection pancréatique. Dans cette optique, nous avons estimé utile de rapporter les données actuelles sur ce marqueur à travers la consultation de différentes études qui ont été élaborées dans ce sens, tout en insistant plus particulièrement sur l'affection pancréatique ; situation d'utilité extrême de notre marqueur (CA19-9).

I. CA19-9 ET LE CANCER DU PANCREAS :

1. Le cancer du pancréas :

Le cancer du pancréas représente 3% de l'ensemble des cancers et 10% des cancers digestifs (4^{ème} rang de ces cancers). En terme d'incidence, ce cancer a augmenté au cours de ces dernières décennies (2700 nouveaux cas par an en France). Il est maximal entre 50 et 80 ans avec une prédominance masculine (2 hommes pour 1 femme). Chez l'homme, il se classe au 5^{ème} rang des cancers en terme de mortalité après le cancer du poumon (cancer du sein pour la femme), colon, rectum, enfin le cancer de la prostate (utérus pour femme).^[15]

Cette maladie est responsable d'environ 7000 décès par an et depuis 25 ans, ce chiffre ne cesse d'augmenter.^[43]

Le diagnostic de l'adénocarcinome pancréatique est difficile. Les symptômes surviennent tardivement pour réaliser une chirurgie à visée curative. Le traitement chirurgical à visée curative n'est possible que dans moins de 10% des cas.

Le cancer du pancréas est une maladie qui demeure caractérisée par ses résultats défavorables. La moyenne de survie est de 3 à 5 mois avec un taux de survie de un an chez moins de 10%. Plus de 80% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé du cancer du pancréas au moment où le traitement par résection n'est plus possible. Et même pour les 10 à 20% des patients qui subissent la chirurgie curative, 50 à 80% d'entre eux ont une récurrence locale et plus de 50% développent des métastases à distance sur le foie. ^[44]

Le CA19-9 a été suggéré comme étant un marqueur potentiel pour la sélection du traitement le plus approprié chez les patients ayant un cancer du pancréas. C'est un antigène associé à la tumeur qui fournit un diagnostic informatif utile en cas de suspicion du cancer du pancréas avec une spécificité et sensibilité aux alentours respectivement de 70 et 80%. Son utilisation dans le diagnostic et le pronostic a été évalué et on a alors constaté que son utilité dans le diagnostic est limitée à des cas occasionnels.

2. Les facteurs de risques :

Pour améliorer les performances d'un dépistage, on peut aussi tenter de mieux définir la population sur laquelle il s'exerce et de déterminer des groupes à haut risque. Peu de facteurs de risque ont été identifiés :

a- Tabagisme :

Parmi les facteurs exogènes, seul le tabagisme joue un rôle important. On considère qu'il est responsable de la survenue d'un tiers des adénocarcinomes pancréatiques.

Le risque relatif chez les fumeurs est entre 1,7 et 3,8. Le doublement de la fréquence de l'adénocarcinome pancréatique dans la population des fumeurs n'aboutit pas à un chiffre absolu élevé. De ce fait, même dans la population de fumeurs, le dépistage systématique de l'adénocarcinome pancréatique ne serait pas opérant et le dosage systématique du Ca 19-9 n'est pas plus indiqué.

b- Diabète :

Plusieurs publications ont mentionné la responsabilité potentielle du diabète dans l'augmentation du taux sérique de l'antigène CA19-9. ^[45] ^[46] Une élévation significative du taux sérique de l'antigène CA19-9 a été trouvée chez les malades diabétiques ayant une pancréatite chronique sans cholestase avec des chiffres pouvant atteindre 750 UI/ml. ^[47]

Petit *et al.* ^[48] ont trouvé une corrélation positive entre le taux d'hémoglobine glyquée et la concentration sérique de l'antigène CA19-9.

Ils supposent que l'élévation du taux sérique de l'antigène CA19-9 serait secondaire à une augmentation du taux de glycosylation de nombreuses protéines plasmatiques et tissulaires en situation d'hyperglycémie chronique dont certaines pourraient exprimer à leur surface l'antigène CA19-9 ^[46]. Ces études ont également rapporté l'hypothèse d'une augmentation de la concentration sérique de l'antigène CA19-9 sous l'effet de la stéatose hépatique fréquemment associée au diabète. Néanmoins, ces auteurs n'ont pas trouvé de corrélation positive entre le taux de GGT ou de transaminases et le taux sérique de CA19-9. ^[46]

Deux études récentes ont montré que la fréquence de l'adénocarcinome dans la population de malades de plus de 50 ans ayant un diabète d'apparition récente était de 0,85% dans les 3 ans suivant le diagnostic de diabète pour l'une et 0,41% pour l'autre étude. ^{[50] [51]}

Un nouvel adénocarcinome était diagnostiqué chez 332 nouveaux diabétiques sur une période de six ans! ^[51].

Ces chiffres sont assez parlants pour démontrer qu'un dépistage dans ce groupe à risque n'a pas de sens et qu'ici encore, le CA19-9 ne peut-être d'aucune utilité.

La fréquence de l'adénocarcinome pancréatique peut atteindre un niveau important. Néanmoins, même dans ces groupes, aucune étude ne permet de dire que le dosage systématique du CA19-9 (et à quelle fréquence ?) permettrait de dépister l'adénocarcinome pancréatique à un stade utile ; c'est-à-dire à un stade opérable.

c- Pancréatite chronique :

Quelle que soit sa cause, dans la mesure où, d'une part, c'est une circonstance connue de faux positifs du dosage, d'autre part, le diagnostic de dégénérescence y est particulièrement difficile. ^[52] Même dans ces populations à risque élevé, il n'y a aucune justification à la réalisation de dosage itératif du CA19-9 à visée de dépistage.

En cas de pancréatite chronique, des faux positifs sont décrits dans 15 à 20% des cas. A partir d'une population de 126 malades ayant une pancréatite chronique et de 53 malades ayant un adénocarcinome pancréatique, il a été montré que la spécificité et la sensibilité du dosage du CA19-9 sont respectivement de 53% et 95% (la plupart des malades avait une tumeur évoluée).

d- La cholestase

Elle est associée à un taux de CA19-9 plus élevé. En élevant le seuil de 37UI/ml (valeur normale) à 300 UI/ml, la spécificité et la sensibilité du dosage sont respectivement 95% et 81% chez les malades sans cholestase et 87% et 81% chez les malades avec cholestase. Ainsi, le seuil de 300UI/ml semble être plus opérationnel.

3. Utilité du CA19-9 dans le cancer du pancréas :

a- Intérêt du CA19-9 dans le dépistage et diagnostic précoce du CP :

De nombreux travaux ont été consacrés à ce sujet. La sensibilité du CA19-9 dépend, comme dans tous les cas, de la taille de la tumeur. Pour des tumeurs de diamètre inférieur à 2 cm, la sensibilité est de 10 à 63%. Pour un diamètre tumoral allant jusqu'à 3 cm, la sensibilité est en moyenne de 45 % avec des extrêmes atteignant 78%. Au-delà de ce seuil, la sensibilité dépasse 70% et atteint souvent 90%.^[53]

Le dépistage de l'adénocarcinome est difficile en raison de la difficulté de définir un groupe à risque. Sa prévalence dans la population générale de plus de 50 ans est estimée à 0,05% aux Etats-Unis.^[54] Plus de 80% des cas sont diagnostiqués entre 60 et 80 ans.^[55] Le risque d'en être atteint tout au long de sa vie est de 1%^[56]. Compte tenu de l'épidémiologie de cette tumeur et de la médiocre sensibilité du dosage du CA19-9, la valeur prédictive positive au seuil de 37, 100, 300 voire 1000 UI/ml serait respectivement de 0,04, 0,35, 0,5 et 2%.^[41]

Ces chiffres montrent que le dépistage de l'adénocarcinome pancréatique dans la population générale n'est pas un problème de santé publique et surtout que le rapport coût/efficacité du dépistage par le dosage du CA19-9 est très

défavorable. Il faudrait faire 100.000 dosages pour 40 diagnostics corrects ce qui provoqueraient 10.000 faux positifs. A ces chiffres déjà convaincants, il faut encore ajouter que, parmi les 40 diagnostics corrects, rien ne garantit que la tumeur serait découverte à un stade curable.

Cette démonstration a pour but de montrer l'inutilité des dosages de ce marqueur faits dans un but de « débrouillage » devant des symptômes atypiques ou, pire encore, de check-up de la cinquantaine.

Plusieurs études ont tenté d'évaluer l'intérêt du CA19-9 pour le diagnostic précoce du cancer du pancréas, en termes de spécificité et de sensibilité. Nous présentons quelques unes :

◇ **Etude de Steinburg et al. :** ^[57]

Cette enquête prospective regroupe 194 patients (dont 37 porteurs d'adénocarcinome pancréatique). Elle rapporte une sensibilité de 86,5%.

Les groupes témoins (pancréas sains) présente des valeurs du CA19-9 en règle inférieure à 37 UI/ml. Ce seuil de positivité a été adopté dans la majorité des études ultérieures.

Avec un taux limite à 75 UI/ml, la spécificité du CA19-9 pour le diagnostic du cancer du pancréas avoisine 90%. Si l'on augmente encore ce seuil, la spécificité tend vers 100% (spécificité de 99% pour un taux de CA19-9 supérieur à 1000 UI/ml) ; mais s'accompagne alors d'une importante diminution de la sensibilité, ce qui enlève tout intérêt à la réalisation de ce test.

◇ **Etude de Nouts et Levy** : ^[58]

Cette étude regroupe 179 patients dont 126 ont une pancréatite chronique et 53 ont un cancer du pancréas.

Au seuil du 37UI/ml, la spécificité et la sensibilité du CA19-9 pour le diagnostic du cancer du pancréas étaient respectivement de 53% et de 95%. La présence d'une cholestase entraînait une augmentation significative du CA19-9 chez les patients ayant une pancréatite chronique, et non chez les malades avec un cancer du pancréas.

Au seuil de 300UI/ml, la spécificité et la sensibilité du CA19-9 pour le cancer du pancréas, étaient respectivement de 95% et de 81% chez les malades sans cholestases, et respectivement de 87 et de 81% chez les malades avec cholestases.

◇ **Etude de Kenny** : ^[59]

Sur une période de 4ans, et regroupant 38 patients avec lésions pancréatiques prouvées à la laparotomie, cette étude a classé ces patients en deux groupes :

G1 : ayant un adénocarcinome (n = 17 cas) ;

G2 : avec lésions pancréatiques bénignes (n = 27 cas).

Les niveaux du CA19-9 étaient statistiquement plus élevés chez les malades du groupe G1 ; excepté un malade avec un taux du CA19-9 > 300UI/ml qui avait un ADK du pancréas.

Tous les malades, exceptés 2, avec CA19-9 < 300UI/ml, avaient des lésions bénignes, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 88% et de 95%.

◇ **Etude de Chang Cy :**

Dans un travail plus récent étudiant l'efficacité du dosage du CA19-9 dans la prédilection d'un adénocarcinome du pancréas ayant porté sur 5343 malades asymptomatiques à Taiwan, le CA19-9 était élevé au-dessus de la normale chez 385 cas dont deux seulement avaient un adénocarcinome pancréatique. La valeur prédictive positive était de 0,5%.^[60]

Une étude de même nature que la précédente faite par **kim JE et al.** Porte, elle aussi, sur l'utilité du CA19-9 dans le diagnostic du cancer du pancréas. Elle a concerné 71 000 asymptomatiques en Corée. La valeur prédictive positive trouvée était de 0,9%.^[61]

◇ **Etude de Zubarik et al. :**^[62]

Cette étude repose sur l'examen et la recherche du cancer du pancréas chez une population à haut risque. Les données préliminaires ont été collectées à partir de différents centres d'essais utilisant le CA19-9 et l'endoscopie ultrason. Les essais effectués ont utilisés plusieurs modalités de diagnostic.

L'étude a concerné des patients âgés entre 50 et 80 ans ayant des antécédents du cancer du pancréas de premier degré dans la famille. L'objectif était de déterminer la fréquence à laquelle un cancer du pancréas peut-être détecté dans cette catégorie de la population.

Le protocole commence par le dosage du CA19-9 et dans le cas où il dépasse 37U/ml, l'endoscopie ultrason était pratiquée. 195 patients étaient admis dans cette étude, 88% de femmes et avec une moyenne d'âge de 60 ans.

L'élévation du CA19-9 s'est produite chez 7% (13/195) des patients. Dix endoscopies ultrason ont été pratiquées et le cancer du pancréas s'est confirmé chez un patient 0,5%. Ce patient asymptomatique a eu un CA19-9 à 339 UI/ml et a, de ce fait, subi une résection au stade I. Et ce n'est qu'après que le même cancer fut détecté chez sa mère mais à un stade inopérable.

b- Intérêt pronostic du dosage du CA19-9 dans le cancer du pancréas :

b.1. Valeurs préopératoires et prédiction de la résecabilité :

Plusieurs travaux ont été consacrés à ce sujet. Parmi 49 malades ayant une tumeur résecable, 6% avaient un taux de CA19-9 supérieur à 1000 UI/ml alors que 38% des malades ayant une tumeur non résecable avaient un taux dépassant ce seuil. 97% des malades dépassant ce seuil avait une tumeur non résecable. ^[41] Le seuil de 300UI/ml pourrait permettre de discriminer les tumeurs non résecables mais avec des performances moins bonnes que le seuil de 1000 UI/ml. 72% des malades dépassant ce seuil ont une tumeur non résecable, y compris si le bilan radiologique (non optimal) conclut à la résecabilité. ^[63]

A partir d'une série de 89 malades ayant une tumeur jugée résecable sur le bilan préopératoire (dont 40 ont été effectivement résecuées), un taux supérieur à 150 UI/ml permettait de prédire la non résecabilité dans 88% des cas. ^[64]

Une autre étude a montré que 18% des malades ayant un taux de Ca 19-9 supérieur à 400 UI/ml avaient en fait une tumeur résecable. ^[48]

En pré-thérapeutique, la valeur de l'Ag CA19-9 peut apporter un argument supplémentaire en faveur de la non-résecabilité par rapport à l'examen tomodensitométrie. Ainsi, parmi 51 patients opérés en vue d'une chirurgie curative, 18 (36 %) ont une tumeur résecable et 33 (64 %) une tumeur non

résécable. Le taux moyen de l'Ag CA 19-9 est respectivement de 68 et 622 UI/ml dans les deux groupes. Avec une valeur-seuil de 256 UI/ml, la sensibilité est de 92,3 % et la spécificité de 82,4 %. [65]

Toutes ces études citées ici de façon non exhaustive ne comparent pas l'utilité du dosage de ce marqueur par rapport aux techniques modernes d'imagerie que sont la scanographie multibarette ou l'échoendoscopie. Si un chirurgien décidait de ne pas opérer un malade sur le seul résultat d'un dosage de ce marqueur, il se tromperait dans un cas sur cinq. [66]

b.2. Rôle dans la prédiction de survie après résécabilité :

Le taux de CA19-9 préopératoire est corrélé au pronostic postopératoire. La médiane de survie postopératoire est de 13 mois si le taux de CA19-9 est inférieur à 10 fois la normale *versus* 7 mois si ce seuil est dépassé. [67]

D'autres travaux ont montré que le taux du CA19-9 est un facteur pronostic indépendant de la taille de la tumeur et de son grade histologique. [48] [68]

Le taux du CA19-9 postopératoire est un indicateur de la durée de survie. En cas de normalisation, la durée de survie postopératoire (médiane ou moyenne selon les études) va de 17 à 22 mois alors qu'elle est de 5 à 9 mois en cas d'élévation persistante [68] [69].

S'il est régulièrement dosé en postopératoire, l'élévation du taux de CA19-9 précède de 1 à 20 mois le diagnostic radiologique d'une récurrence [48][68]. Cependant, aucune étude n'a montré que le monitoring du CA19-9 avait un effet quelconque sur la survie.

Après traitement chirurgical, la chute du CA19-9 a une valeur pronostic indépendante sur la survie. ^[69] La valeur du CA19-9 postopératoire est le meilleur facteur prédictif de la survie sans récurrence et de la survie globale. Ainsi, les patients dont le taux se normalise 3 à 6 mois après la chirurgie ont une meilleure survie que ceux chez qui le taux ne se normalise pas. ^[70]

Le CA19-9 est un facteur prédictif indépendant de la survie et de récurrence après résection chirurgicale. Son taux est corrélé à la masse tumorale et à la présence de métastases. Les patients ayant un taux de CA19-9 indétectable, car ne sécrétant pas cet antigène, ont une survie identique à celle des patients ayant un taux normal (< 37 U/ml) et supérieure à celle des patients ayant un taux augmenté. ^[71]

◇ **Etude d'Howard** : ^[72]

Regroupant 38 patients, avec un adénocarcinome pancréatique histologiquement prouvé, cette étude a été exécutée en série pendant toute l'évolution de la maladie.

- Chez 4 patients, Lewis (-), les niveaux du CA19-9 sont restés normaux durant toute l'évolution de la maladie. Chez les 34 restants, les niveaux du CA19-9 étaient sensiblement plus bas, en cas de tumeurs résécables ou de taille > 5cm. Les niveaux du CA19-9 ont brusquement chuté après résection chez 11 patients, tandis qu'aucun changement n'a été trouvé après laparotomie sans résection.

- Chez 7 patients dont les niveaux du CA19-9 sont revenus à la normale après résection, le taux de survie médiane était sensiblement plus long que chez les patients dont le taux postopératoire du CA19-9 a diminué sans pour autant revenir à la normale (21,9 mois contre 8,7 mois).

-Chez 6 patients, des 11 patients ayant subi la résection, la réascension du CA19-9, a précédé de 2 à 9 mois les changements détectés par l'examen clinique et l'imagerie.

-Chez 23 patients, qui ont décédé, 15 (65%) ont eu une élévation évidente du taux du CA19-9 avant leur décès.

◇ **Etude de Beger** : ^[73]

Regroupant 2119 patients, dont 347 ont un cancer du pancréas, la sensibilité du CA19-9 était de 85% et de 92% pour les sujets Lewis (+). Les niveaux du CA19-9 étaient sensiblement plus bas chez les patients ayant tumeurs résécables (n=126) que chez ceux avec tumeurs non résécables (n=221) (avec une sensibilité de 74 contre 90%).

Les niveaux du CA19-9 ont brusquement chuté après résection mais ne sont normalisés que dans 29, 13 et 10% chez les patients présentant respectivement les stades I, II, III de la maladie.

- Pour les tumeurs non résécables, aucune diminution significative du taux du CA19-9 après laparotomie ou dérivation n'a été signalée.

- Pour le même stade de la maladie, le taux de survie médiane chez les malades dont le niveau du CA19-9 est revenu à la normale après résection a été sensiblement plus longue que pour les malades dont le niveau a diminué sans se normaliser (stade I: 33 contre 11,3 mois, stade II:41 contre 8,6 mois, stade III : 28 contre 10,8 mois).

- Pour les patients présentant des récurrences, 88% ont eu une réaugmentation évidente du CA19-9.

◇ **M.M. Corsini et al.** : ^[74]

C'est une étude rétrospective concernant 217 cas ayant subi une résection curative entre la période 2000 à 2004. 70 patients ont subi juste la chirurgie et 139 ont reçu en plus de la chirurgie un traitement par chimiothérapie et/ou adjuvant par radiation et les 8 autres le traitement adjuvant n'est pas connu.

131 patients 60% ont été suivi jusqu'au décès.

La moyenne du suivi des survivants était de 23 mois et la moyenne de survie était de 19 mois. Les valeurs préopératoires du CA19-9 étaient disponibles chez 146 patients (la moyenne =178U/ml). L'analyse multivariée a révélée la relation entre une faible survie et un CA19-9 > 90UI/ml.

L'adjuvant de radiation était associé à une importante augmentation de la survie chez les patients ayant un CA19-9 >180 UI/ml comparé à ceux ayant un taux faible.

Une valeur préopératoire du CA19-9 > 90UI/ml est de mauvais pronostic chez les patients avec un cancer du pancréas résécable. La radiothérapie adjuvante est à un grand bénéfice de survie dans les cas où le CA19-9 préopératoire est élevé.

4. Pronostic des malades ayant une tumeur non résécable :

Chez les malades traités par radio-chimiothérapie, les variations des taux pré- et post thérapeutiques du CA19-9 sont corrélées à la survie. ^[75] ^[76] A des seuils allant de 420 à 1000 UI/ml, la survie va de 7-8 mois à 10-20 mois chez les malades ayant un taux respectivement au-dessus ou en dessous de ces seuils. ^[77]

Dans les séries de malades traités par chimiothérapie, le taux pré-thérapeutique de Ca 19-9 est corrélé à la survie mais avec des valeurs seuils très variées dans la littérature (200 à 1212 UI/ml). ^{[78][79]}

Selon l'étude de Saad et al. et celle de Ziske et al. , la réponse biochimique (baisse du taux de Ca 19-9 sous chimiothérapie) est corrélée à la survie. Cependant, la réponse biochimique est définie de façon variée allant d'une diminution de plus de 15% à plus de 75%. Chez les non répondeurs biochimiques, la survie va de 3 à 8 mois alors qu'elle est de 5 à 14 mois chez les répondeurs, la différence étant significative dans la plupart des études consacrées à ce sujet. ^{[80][81]}

Malgré ces «performances», le rôle du monitoring du dosage du CA19-9 dans le suivi d'une chimiothérapie reste peu clair. La plupart du temps, la réponse biochimique accompagne une réponse objective radiologique ainsi qu'une réponse clinique.

Chez les malades dont la tumeur est stable ou progresse, les informations supplémentaires apportées par le dosage du CA19-9 sont bien minces et il est rare (voire non souhaitable) que les décisions d'une réunion multidisciplinaire reposent uniquement sur la cinétique du CA19-9. Ce dosage ne doit rester qu'un des outils de jugement loin derrière les critères radiologiques et cliniques.

Un rapport récent quand à lui a rapporté que le CA19-9 a été suggéré comme marqueur potentiel pour la sélection du traitement le plus approprié pour un patient atteint d'un cancer du pancréas. L'évaluation de la réponse au traitement se fait par CT scan, mais l'imagerie est très couteuse et parfois peut être inapproprié à cause de l'interférence avec la réaction desmoplastique qui embrouille les tissus environnant. Plusieurs études ont montré la relation entre la

cinétique du CA19-9 et les résultats des patients sous chimiothérapie et radiothérapie. Cependant une diminution du CA19-9 a été proposée comme le paramètre le moins cher et le plus facile pour la mesure des résultats clinique par rapport au CT scan. ^[82]

5. Intérêt du dosage du CA19-9 dans l'évaluation de la réponse tumorale à la radio-chimiothérapie :

a-Traitement par chimiothérapie :

Chez un patient traité par radio chimiothérapie, le CA19-9 peut potentiellement prévoir (pourvoir) un suivi basé sur les valeurs pré et post opératoires de ce marqueur tumoral ainsi que sa cinétique qui peut avoir un impact sur le pronostic et la survie, et les changements de valeurs du CA19-9 durant le traitement peuvent aussi être objectives dans la réponse tumorale ou sa progression. Une baisse du CA19-9 > 50% fut remarquée chez 26 à 62% de toutes les études dans lesquelles les patients sont traités avec différents régimes chimiothérapiques. Ces régimes sont des traitements utilisant des bithérapies gentamicine associée à un autre médicament cytostatique.

Et plusieurs autres études cliniques ont essayé de traiter la question si la valeur du CA19-9 diminuait durant la chimiothérapie a-t-elle une influence sur la survie.

- **Sawaki et al** ont rapporté que les patients traités avec la gentamicine et qui ont des valeurs de CA19-9 qui diminuent, ont significativement une durée de vie prolongée par rapport à ceux chez qui le CA19-9 augmente durant le traitement (10 vs 3.7).

▪ **Ishii et al** en 1997 était le premier auteur qui a défini le « CA19-9 répondeur » pour un patient chez qui les valeurs du CA19-9 ont diminuées de plus de 50% deux mois après le début de traitement.

▪ Selon cette définition **Stemmler et al** ont montré que parmi les patients ayant un cancer du pancréas et recevant une combinaison de chimiothérapie entre gentamicine (**antibiotique aminoside**) et Cisplatine (**Cytotoxique antinéoplasique (agent alkylant)**) les CA19-9 répondeurs ont vécu plus longtemps que les non répondeurs (295 vs 174 jours).

▪ **Saad et al** ont eux défini le CA19-9 répondeur utilisant la même tranche de valeurs que les précédentes études (CA19-9 diminue chez plus de 50%) mais à des moments différents après l'initiation du traitement. Dans cette étude les patients sous traitement avec la Gemcitabine (**anti-métabolique analogue de la déoxycytidine**) seul les répondeurs ont vécu 13.8 mois contre 8 mois chez les non répondeurs.

▪ L'étude de **Ko et al** quand à elle a montrée que le CA19-9 diminuant plus que 25.50 aussi bien que 75% durant la thérapie est capable de définir des sousgroupes de patients avec un bénéfice sur la survie comparé aux non répondeurs avec une CA19-9 qui diminue sous chimiothérapie avec une dose fixe de Gemcitabine.

Une étude rétrospective concernant 35 patients traité par trithérapie (épirubicine, cisplatine, 5-Fu), une différence significative dans la moyenne de survie pour les patients qui ont un CA19-9 diminuant de plus de 15% comparé aux patients qui ont un CA19-9 diminuant de plus de 15% comparé aux patients qui ont une augmentation de CA19-9 de plus de 15% sur deux prise à trois semaine d'intervalle (333 vs 185 jours) a été observé.

▪ L'étude de **Heinemann** ^[26] montrant le rapport entre la survie et la réduction du CA19-9 après chimiothérapie : regroupe 66 patients avec adénocarcinome pancréatique et un niveau de CA19-9 ≥ 100 UI/ml avant le début de la chimiothérapie.

Un répondeur est un patient dont le niveau du C19-9 a été réduit de plus de 50% du niveau pré-thérapeutique en 2 mois après le traitement.

Le temps de survie médiane des répondeurs (9 soit 13%) et des non répondeurs était de 141 et 88 jours respectivement. Le risque relatif du décès pour les répondeurs par rapport aux non répondeurs était de 0.47.

▪ Etude de **Vivianne Hess et al** ^[83] le but de cette étude menée par Vivianne Hess et al. est de tester l'hypothèse avançant que la diminution précoce des valeurs de base du CA19-9 après 2 cycles de chimiothérapie d'au moins 50% est associée à une durée de survie et que la diminution de 50% de ces valeurs de base jusqu'à la plus basse valeur mesurée à n'importe quel moment durant le traitement (nadir) est un pronostic de survie apte à être comme substitut au point d'aboutissement de survie.

La concentration du CA19-9 a été mesurée au départ et toutes les 3 semaines par la suite, chez des patients atteints d'un cancer du pancréas prouvé histologiquement inclus dans un essai the gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine.

Les patients avec un CA19-9 au départ inférieur à la valeur limite supérieure normale ULN dans le laboratoire et aussi dans le cas où la valeur de départ n'existe pas. ^[83] 247 des 319 patients inclus dans cette étude avaient une valeur de base du CA19-9 et 175 d'entre eux ont été évalué la réponse du CA19-9 par rapport au traitement.

La moyenne de survie pour les patients avec une valeur de base de CA19-9 égale ou au dessus de la valeur moyenne est de 5-8 mois, ce qui est significativement court par rapport aux patients pour qui la valeur de base au dessous de la valeur moyenne (10 mois). Une diminution précoce du CA19-9 d'au moins 50% après 2 cycles de chimiothérapie n'a pas été associée à une survie plus longue comparée aux patients qui n'ont pas eu une diminution d'au moins 50%. En outre, une diminution de CA19-9 d'au moins 50% atteignant le nadir du CA19-9 n'a pas été associée à une survie plus longue comparé aux patients chez qui le CA19-9 n'a pas diminué de moitié. [83]

La conclusion c'est que la valeur de CA19-9 avant le traitement est un facteur pronostic indépendant de la survie. Mais une diminution durant la chimiothérapie n'est significativement associée à la longueur de survie comparée à ceux qui n'ont pas une diminution correspondante.

b-Traitement par radiothérapie :

La radiothérapie utilisée comme traitement curatif ou palliatif chez les patients avec tumeurs non résécables, l'évaluation de son efficacité est basée sur le dosage du CA19-9. Selon une étude ayant évalué le taux de ce marqueur chez des patients avec tumeurs non résécable et dont la radiothérapie était leur premier traitement. [42]

Le CA19-9 a été dosé chez 34 patients le taux était ≥ 100 UI/ml avant radiothérapie. Chez ces patients 21% des 34 patients ont une réponse positive à la radiothérapie. La médiane du temps de survie du CA19-9 chez les répondeurs et les non répondeurs est de 318 et 122 jours respectivement. D'où le dosage de ce marqueur est d'un grand apport pour évaluer l'efficacité de la radiothérapie pour les tumeurs pancréatiques non résécables.

▪ Une autre étude de **Okusaka et al** a défini un CA19-9 répondeur sous radiothérapie pour le cancer du pancréas non résécable comme un patient qui a un niveau de CA19-9 réduit de plus de 50% par rapport à la valeur avant traitement.

Parmi 34 patients dans leurs analyses 21% ont été classés CA19-9 répondeurs. Ces répondeurs ont eu une moyenne de survie plus longue après radiothérapie que les non répondeurs. ^[1]

Le niveau du CA19-9 s'est avéré un indicateur pronostique significatif, avec un taux de survie médiane de 8 mois pour les malades ayant un niveau pré-thérapeutique (supérieur à 680 UI/ml) plus grand que la médiane, comparé à 20 mois pour ceux avec des niveaux inférieurs à la médiane.

De même, le taux post-thérapeutique du CA19-9 était significatif, avec un temps de survie de 11 mois pour des niveaux > 162 UI/ml contre 26 mois pour des niveaux ≤ 162 UI/ml.

Le temps de survie médiane pour les malades dont le taux a diminué après le traitement de plus de 75% était de 23 mois, contre 8 mois pour ceux dont le niveau a diminué de moins de 75%.

Le CA19-9 est un indicateur pronostic très utile pour évaluer l'efficacité de la radiothérapie, les autres indicateurs plus traditionnels étaient de moindre (taille tumorale, envahissement ganglionnaire, âge, siège de la tumeur...).

c-Traitement par radio-chimiothérapie :

- **Etude de Schaffer :** ^{[26] [29]}

95 patients ayant un adénocarcinome du pancréas localement avancé, et non résécable, ont été traités par 5fluoro-uracile combiné à une cure de radiothérapie avec une dose totale de 44.8 Gy.

Le niveau de CA19-9 est mesuré avant le traitement, chaque semaine durant le traitement et toutes les semaines après le traitement (le niveau moyen du CA19-9 avant le traitement est de 420 UI/ml et de 293UI/ml après le traitement).

Pour le groupe des répondeurs, le niveau pré-thérapeutique du CA19-9 était de 117U/ml, et de 806U/ml pour les non répondeurs (pour une médiane de 420U/ml).

Les patients avec un niveau moins que la médiane, ont eu non seulement une réponse tumorale sensiblement meilleure, mais également un meilleur pronostic de survie (survie médiane de 12,3 mois contre 7,1 mois pour les non répondeurs).

Pour les malades avec un niveau de CA19-9 post-thérapeutique inférieur à la médiane, la survie médiane est de 13,5 mois contre 7,2 mois pour ceux avec un niveau supérieur à la médiane. Pour détecter les récives pendant le suivi, la sensibilité du CA19-9 était de 99% et la spécificité de 88%.

- **Etude de woong sub Koom et al.** ^[84]

C'est une étude dans le but est d'investiguer la signification de la valeur du CA19-9 dans la prédiction de la réponse et la survie dans les cas de cancer du pancréas traités simultanément par radio-chimiothérapie. Les valeurs du CA19-9 pré et post traitement ainsi que leur diminution ont été analysées par rapport à la réponse radiologique et à la durée de survie.

Cette étude rétrospective à concerné 69 patients atteints d'un cancer du pancréas dans la période entre 1999 et 2005. Tous les patients avaient une valeur de CA19-9 élevée par le traitement. Après 3 mois de traitement par radio chimiothérapie, 70 patients (25%) avaient 50% ou plus de réduction de la taille tumorale (1 réponse complète et 16 réponses partielle).

La diminution de la valeur du CA19-9 a été significativement corrélée à la réponse objective radiologique. La moyenne de survie était de 12 mois (4-48 mois), avec un an de survie chez 44% des cas.

Les valeurs de prétraitement CA19-9 >1200UI/ml, post-traitement >100U/ml ainsi que la diminution CA19-9<40% ont été les facteurs pronostic les plus défavorables. Et donc peuvent être utilisé comme indicateur d'une faible durée de survie chez les patients atteints d'un cancer du pancréas et suivi par une radio-chimiothérapie.

6. Relation entre la valeur biliaire du CA19-9 et le risque des métastases hépatiques chez les patients avec un cancer du pancréas

▪ Etude de Chang moo kang et al. :^[85]

C'est une étude rétrospective chez des patients qui ont subit une résection de l'adénocarcinome du pancréas dans la période entre janvier 1990 et juin 2005. La revue des archives médicales a permis d'obtenir des données incluant les valeurs préopératoires du CA19-9 ainsi que des informations sur la récurrence. Ils ont contrôlé les valeurs de bilirubine, la cholestase fausses les valeurs du CA19-9 en les augmentant, il est probable que ce soit dû à la diminution cholestatique du foie à dégrader et excréter le CA19-9.

Pour les patients qui ont une bilirubine qui dépasse 2mg/dl, on a supposé une altération de la sécrétion biliaire et on l'a ajustée et dans les cas où cette valeur était normal aucun ajustement n'a été fait.

Durant la période d'étude 102 patients ont subi une résection curative pour un adénocarcinome du pancréas, 61 parmi eux avaient des archives médicales valables avec des données sur les valeurs du CA19-9 préopératoires et sur d'éventuelles récurrences. 39 des patients étaient des femmes et 22 des hommes avec une moyenne d'âge de 60ans. Les valeurs de CA19-9 ajustées.

Selon les données obtenues, la moyenne de survie chez les patients avec un PC opérable était juste de 39,6 mois et 5ans de survie chez 16,4%.

En se basant sur les résultats, cette étude suggère un rôle possible du CA19-9 préopératoire ajusté pour prédire le risque de récurrence postopératoire. Cela aidera à mieux suivre depuis le départ les patients qui ont un CA19-9 préopératoire ajusté supérieur à 50U/ml. Théoriquement, on peut subvenir à ces patients par une thérapie adjuvante appropriée juste après l'opération.

Des analyses multivariées ont démontré que des patients avec un CA19-9 préopératoire ajusté supérieur à 50UI/ml avaient un double risque de récurrence par rapport à ceux qui ont ces valeurs inférieures à 50UI/ml.

▪ **Etude d'Eisenberg** :^[35]

La concentration biliaire du CA19-9 était mesurée chez 38 patients avec adénocarcinome du pancréas.

- 5 des 38 malades ont eue des taux sériques < 2UI/ml et étaient exclus de l'étude.
- 27 des 33 patients (33%) ont développé des métastases à distance :
 - 5 ont eu des métastases pulmonaires
 - 5 péritonéales
 - Et 17 hépatiques

La valeur biliaire du CA19-9 était significativement haute chez les patients avec métastases hépatiques (avec une moyenne de 267,400 UI/ml pour un domaine de mesure de 6,620 à 239UI/ml).

Les patients avec métastases hépatiques, péritonéales, pulmonaires ont une médiane de vie de 8, 14, 35 mois.

La valeur biliaire du CA19-9 était étroitement liée à un risque élevé de développer des métastases hépatiques, ainsi, pour des patients avec des valeurs > 149, 490UI/ml, le risque des récurrences tumorales hépatiques était très élevé.

Conclusion

Le CA19-9 reste le marqueur tumoral de référence dans le cancer du pancréas, il est le plus utilisé dans ce type de cancer, en particulier dans le suivi, associé à la clinique et aux examens para-cliniques.

◇ Le dosage du CA19-9 dans le but de dépistage et de diagnostic des cancers du pancréas, n'est pas recommandé, mais peut servir de référence.

◇ Ce marqueur présente un intérêt pronostic majeur, il est le marqueur de choix pour le suivi des patients atteints du cancer du pancréas.

◇ Il peut prédire la récurrence, avec une avance de quelques semaines à quelques mois (2 à 9 mois) sur le diagnostic radio-clinique.

◇ Il a un apport aussi dans l'évaluation du traitement chirurgical et l'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie palliative.

Les autres marqueurs n'ont pas fait la preuve d'une sensibilité vis-à-vis du cancer du pancréas, dépassant celle du CA19-9 et plusieurs d'entre eux sont toujours en cours d'étude, leur dosage est alors non recommandé.

II. LE CA19-9 ET LE CANCER GASTRIQUE :

1. Cancer gastrique :

Depuis une cinquantaine d'années, la fréquence de l'adénocarcinome gastrique diminue régulièrement, mais il reste néanmoins un des cancers les plus fréquents dans le monde.

En France, il représente le deuxième cancer digestif, avec 8 000 nouveaux cas par an. Il est responsable de 6 000 décès par an et il est plus fréquent chez l'homme que chez la femme. La survie globale à 5 ans est faible, de l'ordre de 10 à 15 %. 80% sont diagnostiqués après l'âge de 65 ans. ^[86]

Trois marqueurs ont été surtout étudiés dans cette pathologie : l'ACE, le CA 19-9, et plus récemment le CA 72-4. Aucun d'entre eux n'est satisfaisant pour le dépistage et le diagnostic précoce de l'adénocarcinome gastrique, du fait d'une sensibilité et d'une spécificité insuffisantes. Pour ce cancer, il est recommandé de doser conjointement au CA19-9, le CA72-4 et l'ACE. ^[87]

Dans le cancer gastrique il s'agit dans 80% des cas d'un adénocarcinome bien différencié, conservant des structures pseudo glandulaire à évolution relativement lente ou à des adénocarcinomes diffus infiltrant ou indifférenciés d'évolution plus rapide. ^[18]

2. Rôle du CA19-9 dans le dépistage et le diagnostic précoce :

Le CA19-9 n'est pas très utile sur le plan de dépistage des cancers gastriques et sa sensibilité ne dépasse pas 67%, toutefois elle reste supérieure à celle de l'ACE. ^[88]

Pour le diagnostic de l'adénocarcinome gastrique la sensibilité du CA19-9 varie de 16 % à 46 %. Celle de l'ACE est encore plus faible.^[90]

Le CA19-9 est le marqueur le plus utile dans le cancer gastrique avec une sensibilité de 60 à 65%, mais il n'est pas spécifique dans ce type de tumeur.^[18]

Son seuil de discrimination a été fixé à 35UI/ml pour les cancers gastriques. Un taux compris entre 35 et 65UI/ml doit inciter à chercher une pathologie digestive bénigne. Un taux supérieur à 120UI/ml, lui doit inciter à chercher une pathologie maligne particulièrement digestive.^[18]

La faiblesse de la sensibilité et de la spécificité du CA19-9 pour les cancers gastriques est telle que l'on ne peut envisager d'action de dépistage et même de diagnostic précoce des cancers gastriques.

3. Dans le bilan d'extension :

Dans plusieurs études, les taux d'ACE et du CA19-9 préopératoires sont corrélés avec l'infiltration en profondeur de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire et la présence de métastases à distance.^{[91] [92] [93] [94]} Leur valeur pronostic préopératoire est discutée.

L'étude faite par **Manabu Yamamoto et al.**^[95] a concerné 229 patients atteints de cancer gastrique et chez qui les ACE, CA125 et le CA19-9 ont été dosés dans le lavage péritonéal, a démontré que le ACE à un seuil isolé de 0.5 ng/ml avait une sensibilité élevée 75,8% et une spécificité de 90,8% dans le diagnostic d'une dissémination péritonéale par rapport au CA19-9 qui lui au seuil isolé de 11,0 ng/ml, la sensibilité est de 30,3% et la spécificité 91,8%.

La conclusion de cette étude est que les valeurs de l'ACE dans le lavage péritonéal est considéré comme prédictateur de la dissémination péritonéale en plus de la cytologie positive qui elle a une sensibilité de 72%.

4. Dans la réponse au traitement :

En cas de traitement palliatif pour un cancer gastrique non résécable ou récidivant, l'évolution du taux du CA19-9 est un témoin très fiable de l'efficacité ou de l'inefficacité des diverses thérapeutiques.^[96]

5. Dans la surveillance du cancer

Plusieurs auteurs ont montré un intérêt du CA19-9 dans le diagnostic de récurrence locale ou métastatique au cours de la surveillance d'un adénocarcinome gastrique complètement réséqué.^[89]

Dans l'étude d'Ychou et al.^[89], la sensibilité du CA19-9 pour le diagnostic d'une récurrence tumorale est de 68,8 % pour une spécificité de 81,8 %. L'élévation du taux sérique du CA19-9 précède de 4,5 mois en moyenne le diagnostic de récurrence chez 40,6 % des patients.

L'élévation du taux du CA19-9 est corrélée à l'extension tumorale et aux rechutes.^{[18] [98]}

6. Par rapport aux autres marqueurs :

a- CA19-9 et l'ACE

La sensibilité du cancer gastrique pour l'élévation simultanée du CA19-9 et l'ACE est de 79%, plus supérieur que celle de chacun des marqueurs pris à part. De plus, il est rare de rencontrer une élévation isolée de l'ACE sans celle du CA19-9 dans les cancers gastriques.

Les performances de l'ACE dans les cancers gastriques sont toujours considérées inférieures à celles du CA19-9 aussi bien pour la surveillance que pour l'appréciation de l'efficacité des différents traitements.

Dans deux études récentes, le taux de CA19-9 préopératoire est un facteur pronostique indépendant, alors qu'il n'existe pas de différence significative pour l'ACE. ^[100] D'autres auteurs ont montré au contraire une valeur pronostique du taux d'ACE préopératoire, ^[101] mais sa faible sensibilité limite son utilité clinique.

b- CA19-9 et le CA72-4 :

Depuis 20 ans, de nombreuses études sur le CA72-4 ont été publiées. Le marqueur est rarement élevé dans les pathologies bénignes, ce qui lui donne une certaine spécificité, tout au moins par rapport à la pathologie maligne. ^[102]

Il a une meilleure sensibilité et spécificité que le CA19-9 et l'ACE dans l'adénocarcinome gastrique. Il est augmenté dans 36 % à 94 % des cas selon les auteurs et le seuil de normalité choisi. Une bonne corrélation entre le stade du cancer et le taux de CA 2-4 préopératoire a été rapportée. ^[103]

Plusieurs études ont rapporté également que les patients chez qui une chirurgie complète n'a pas été possible ont des taux de CA 2-4 préopératoires plus élevés, qui persistent en postopératoire. ^[103] ^[104] Le taux de CA 2-4 préopératoire est un facteur pronostique dans certaines études. ^[105] Aussi, plusieurs auteurs ont observé un intérêt du CA 2-4 dans la détection précoce de récidives. ^[103]

III. LE CA19-9 ET LE CANCER COLORECTAL :

1. Bref rappel sur le cancer colorectal:

Le cancer du côlon et celui du rectum sont du même type et, pour en parler globalement, on utilise le terme « cancer colorectal ». 10 % des mortalités dues au cancer lui sont attribuées. Chez les hommes, c'est le plus répandu après les cancers du poumon et de la prostate, chez les femmes, il suit immédiatement le cancer du sein.^[106]

Lorsque le cancer colorectal n'est pas traité assez rapidement, il peut se propager vers le foie, les glandes lymphatiques et d'autres parties de l'organisme. Les tumeurs croissent lentement, mais comme les symptômes n'apparaissent qu'à un stade avancé de la maladie, les soins requis arrivent souvent très tard dans le processus. Lorsqu'il est dépisté à un stade précoce, le pronostic est grandement amélioré.^[107] Selon les organismes de recherches, si les mesures de dépistage précoces étaient adoptées par tous, un nombre considérable de décès attribuables au cancer colorectal pourrait être évité.

Les cancers coliques ont une fréquence élevée en France: chaque jour, 100 personnes apprennent qu'elles ont un cancer colorectal. Plus exactement, on découvre 33 000 nouveaux cas par an, et 16 000 personnes en meurent.^[108] Chez les non-fumeurs, ils sont la deuxième cause de mortalité par cancer. Les hommes sont un peu plus touchés que les femmes (taux d'incidence de 40 et 27 pour cent-mille, respectivement).^[109] En Afrique et en Asie, il y a beaucoup moins de cancers colorectaux qu'en Europe du Nord ou aux États-Unis (jusque 20 fois moins). Il s'agit essentiellement d'un cancer de l'âge mûr, près de 85 % des cas survenant après 65 ans. Sa fréquence semble augmenter.^[110]

Sa prise en charge thérapeutique peut se faire à travers :

- Des traitements médicaux
- Chirurgie
- Radiothérapie et chimiothérapie

2. Place du CA19-9 dans le cancer colorectal :

Le CA19-9 est en pathologie digestive le marqueur privilégié des cancers des voies biliaires et du pancréas. Dans les cancers colorectaux, sa structure mucinique en fait un marqueur complémentaire de l'antigène carcino-embryonnaire. Il est utilisable en cas de négativité de l'ACE. Son dosage est souvent associé à celui de l'ACE dans le suivi des chimiothérapies.

a-Dépistage et diagnostic précoce :

Le CA 19-9 peut être également augmenté dans d'autres pathologies. Sa sensibilité et sa spécificité dans le diagnostic du cancer colorectal sont inférieures à celles de l'ACE. Une élévation du CA 19-9 est observée dans 17 à 32,7 % des cas de cancers colorectaux,^[113] avec une corrélation avec l'extension de la maladie^{[113][115]} et une sensibilité plus importante pour les patients avec des métastases hépatiques.^[116]

La sensibilité du CA19-9 est inférieure à celle de l'ACE, la spécificité au contraire est meilleure que celle de l'ACE dans les cancers colorectaux.^[2]

Le CA 19-9 sérique n'a donc aucune place dans le dépistage et le diagnostic précoce du cancer colorectal, du fait d'une sensibilité et d'une spécificité trop faibles. Il ne doit donc pas être utilisé dans cette indication.^[117]

Cependant, il faut noter que le dosage simultané du CA19-9 et l'ACE peut accroître la sensibilité du dosage des marqueurs sériques pour les cancers colorectaux permettant ainsi de poser le diagnostic positif et d'évaluer son potentiel malin.^[118]

b- Pronostic

Pour le CA 19-9, les données sont insuffisantes. Dans l'étude de Diez, son taux sérique préopératoire est un facteur pronostique indépendant de la localisation de la tumeur, du sexe, de l'âge et du taux d'ACE.^[119] Mais son dosage préopératoire reste discuté.

La pratique courante le dosage des deux marqueurs ACE et CA19-9 s'effectue simultanément. Le taux du CA19-9 pré thérapeutique permet de suivre les patients pour l'évaluation thérapeutique et d'éventuelles métastases.^[2]

c- Suivi thérapeutique

Le CA 19-9, moins sensible que l'ACE, n'apporte pas d'information supplémentaire dans le suivi d'un cancer colorectal après résection à visée curative par rapport à l'ACE.^[120]

Le taux du CA19-9 dans ce type de cancer permet le suivi des malades en postopératoire tout en ayant comme référence le taux initial préopératoire.^[114]

Une corrélation avec l'efficacité thérapeutique est également retrouvée : Après traitement chirurgical d'un cancer colorectal, une diminution du taux du CA19-9 dépend du taux initial et de l'efficacité thérapeutique. La régression du taux de CA19-9 est synchrone avec celle de l'ACE avec cependant une chute légèrement plus rapide pour la CA19-9 que pour l'ACE. Comme pour l'ACE, les taux du CA19-9 sont des témoins de l'efficacité du traitement chirurgical ou des traitements adjuvants post chirurgicaux, radiothérapeutiques ou chimiothérapeutiques.^[1]


d- Surveillance

Le dosage de l'Ag CA19-9 après traitement peut montrer des taux élevés persistants au-delà de 3mois suivant le traitement signifiant une poursuite évolutive néoplasique certaine.

L'augmentation du CA19-9 au cours de la surveillance après normalisation des taux permet de suspecter l'apparition d'une récurrence ou d'une métastase d'un cancer colorectal, et la constatation d'élévation de l'Ag CA19-9 concomitante à celle de l'ACE augmente de façon très significative la valeur de ces marqueurs pour le diagnostic d'une récurrence ou d'une métastase. ^[114]

En effet, une augmentation conjointe de l'ACE et du CA19-9 correspond dans presque 100% des cas à une authentique récurrence où à une métastase. De plus ces augmentations sont précoces avant toute symptomatologie clinique ou paraclinique de la récurrence ou de la métastase.

L'élévation de l'ACE et du CA19-9 apparaît dans 70% des cas à 4 mois et dans 90% des cas à 3 mois avant le diagnostic de la récurrence ou de la métastase.



Partie III :
Utilisation du CA19-9 à
l'hôpital Militaire
Moulay Ismaïl de Meknès

I. OBJECTIF

Cette étude s'est fixée pour objectif un essai d'évaluation sur l'utilisation du marqueur tumoral CA19-9 par les services cliniques pour tenter de dégager au clair son importance en matière de prise en charge de différentes pathologies, sa place parmi les autres marqueurs et de proposer l'attitude quant à la stratégie de prescription de ce marqueur.

II. METHODE :

C'est une étude rétrospective basée sur l'exploitation des dossiers des malades qui ont été intéressés par le dosage du CA19-9 sur une période de 12 mois, du mois d'août 2007 jusqu'à août 2008. On s'est limité à une année vu l'indisponibilité des données exploitables au niveau des dossiers antérieurs (à août 2007) des services cliniques respectifs.

Les dosages ont été repérés sur les registres du service de biochimie de l'hôpital et par là même, l'identité des patients, ce qui nous a permis de repérer leurs dossiers au niveau de leurs services traitants respectifs. Ainsi nous avons pu rapporter les données en relation avec ce marqueur (CA19-9).

Au service de biochimie le CA19-9 ainsi que les autres marqueurs C.A. sont dosés par électro-chimiluminescence sur Elecsys 2010 de Roche diagnostic.

Principe de la technique :

La durée totale du cycle analytique est de 18 minutes. On commence par mettre une prise d'essai de 10µl en présence de 2 anticorps monoclonaux anti CA19.9 spécifiques, marqués l'un à la biotine, l'autre au ruthénium il se forme alors un sandwich. Ensuite des microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

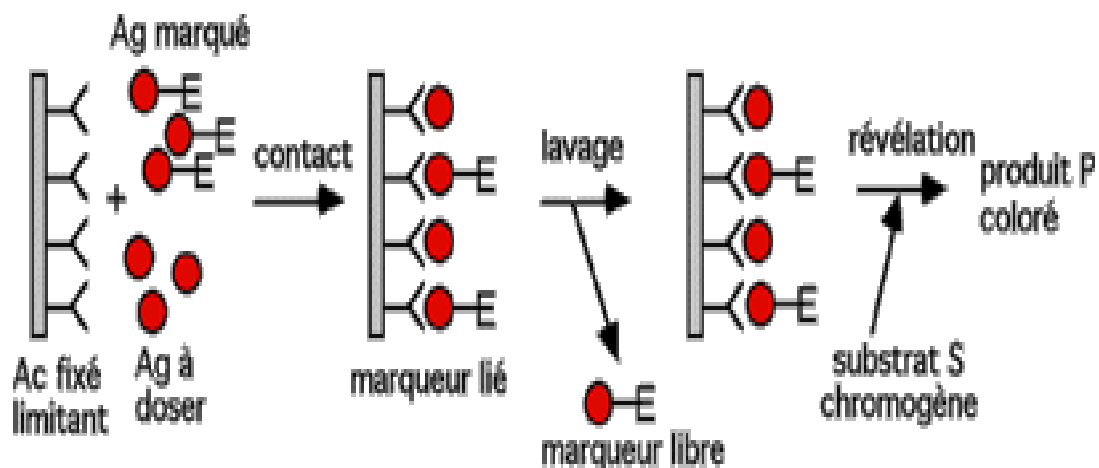


Figure 9 : Dosage d'un antigène (ELISA compétition)

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, à ce stade les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

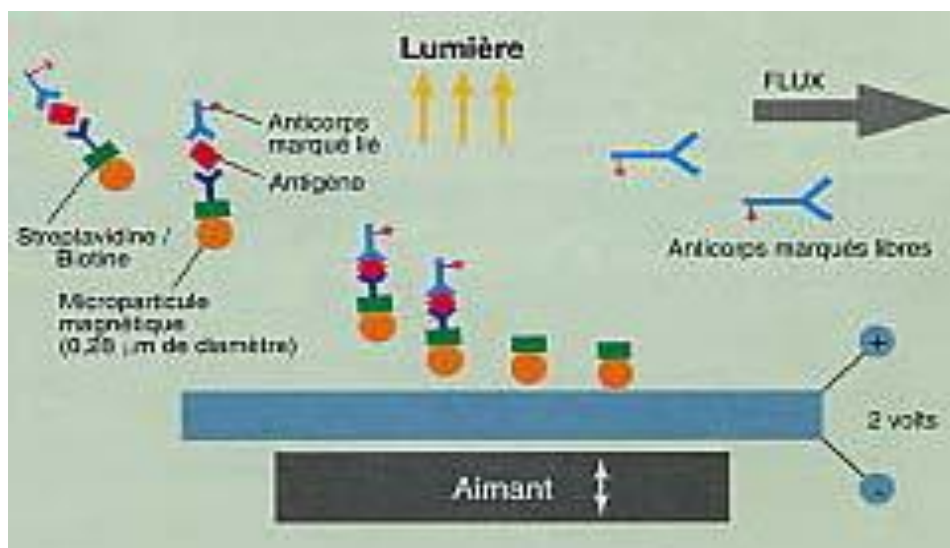


Figure 10: Réaction immunologique et émission du signal lumineux

On obtient les résultats à partir d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif. L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analytique de chaque échantillon.

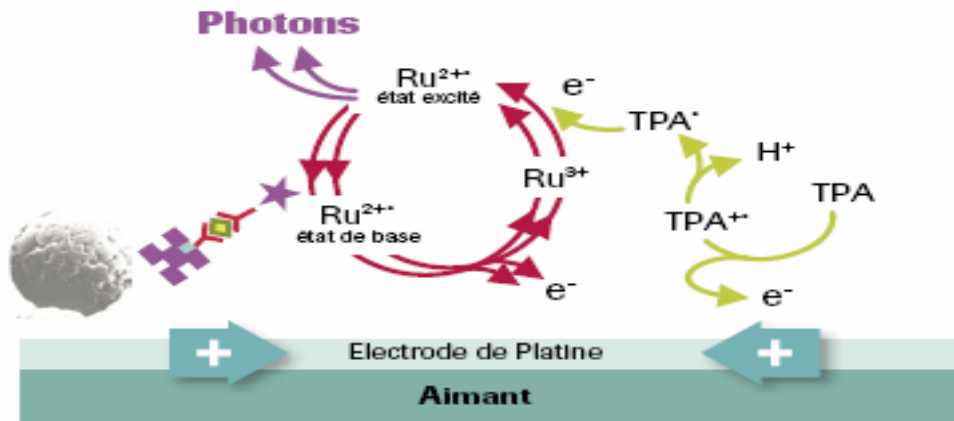


Figure 11: Mécanisme de la réaction d'excitation et de la production du signal à la surface de l'électrode

Les résultats sont exprimés au choix en UI/ml en kU/l. Le domaine de mesure est entre 0.600 et 1000 UI/ml dans ce cas les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : <0.600UI/ml et les taux situés au-dessus du domaine de mesure de la manière suivante :

>1000 UI/ml.

La méthode de dosage Elecsys du marqueur tumoral CA19-9 utilise l'anticorps monoclonal 1116-NS-19-9.

III. RESULTATS

Notre étude a inclus 98 dosages sur toute la période d'une année, à raison de 9 dosages/mois.

1- Répartition des dosages par mois de l'année :

Tableau g : Distribution des dosages du CA19-9 au cours de l'année

Date en mois	Nombre de dosage/ Service			
	Médecine	Neurologie	Pneumologie	Total
Aout 07	1	3	3	7
Septembre07	2	5	1	8
Octobre 07	1	2	1	4
Novembre 07	6	4	3	13
Décembre 07	6	2	0	8
Janvier 08	4	2	2	8
Février 08	4	4	1	9
Mars 08	4	4	4	12
Avril 08	0	1	4	5
Mai 08	5	5	5	15
Juin 08	7	1	1	9
Juillet 08	0	0	0	0
Aout 08	0	0	0	0
Total	40	33	25	98

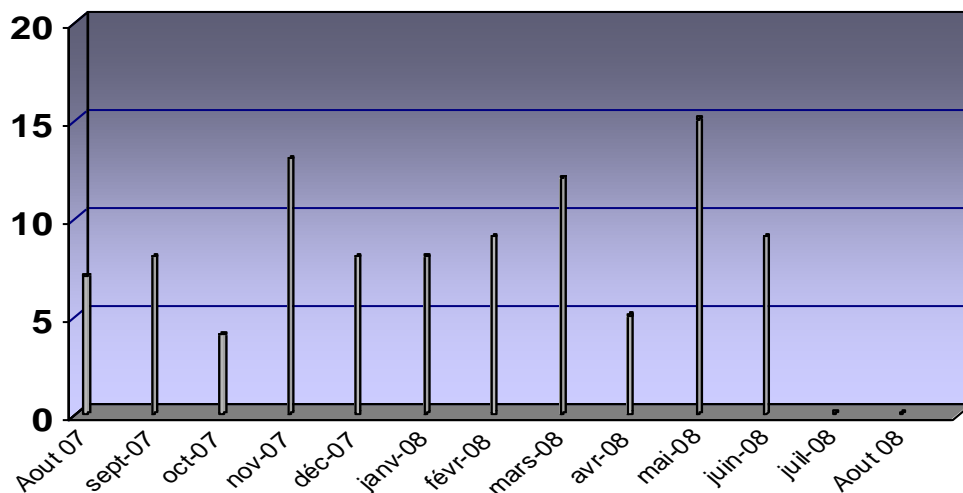


Figure 12 : Représentation graphique de la répartition des dosages du CA19-9

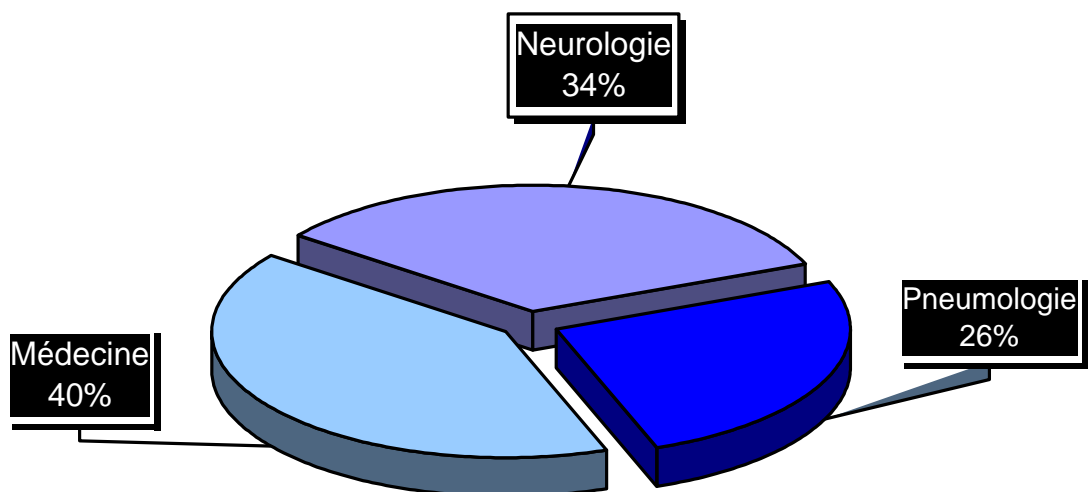


Figure 13 : Répartition de la prescription du CA19-9 selon les services

2- Répartition des dosages pour les différents types de marqueurs :

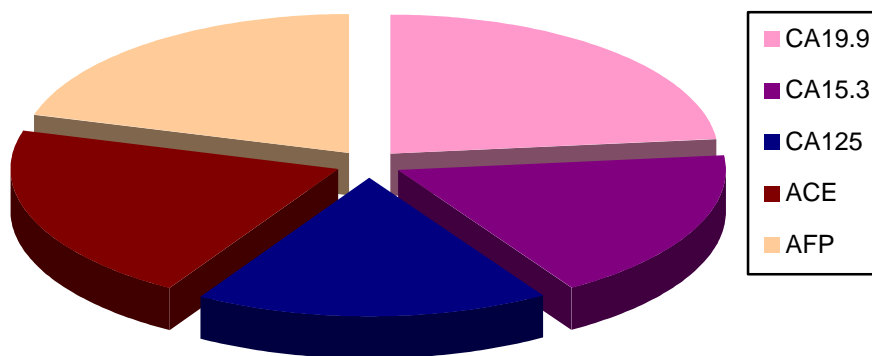


Figure 14 : Répartition des nombres de dosages pour les différents marqueurs

3- Répartition des différents marqueurs selon les services :

Tableau h : Distribution de la prescription des marqueurs par services

Marqueurs tumoraux	Médecine	Neurologie	Pneumologie	Total
CA19.9	40	33	25	98
ACE	36	29	23	88
AFP	36	28	22	87
CA15.3	21	28	24	73
CA125	21	28	24	73

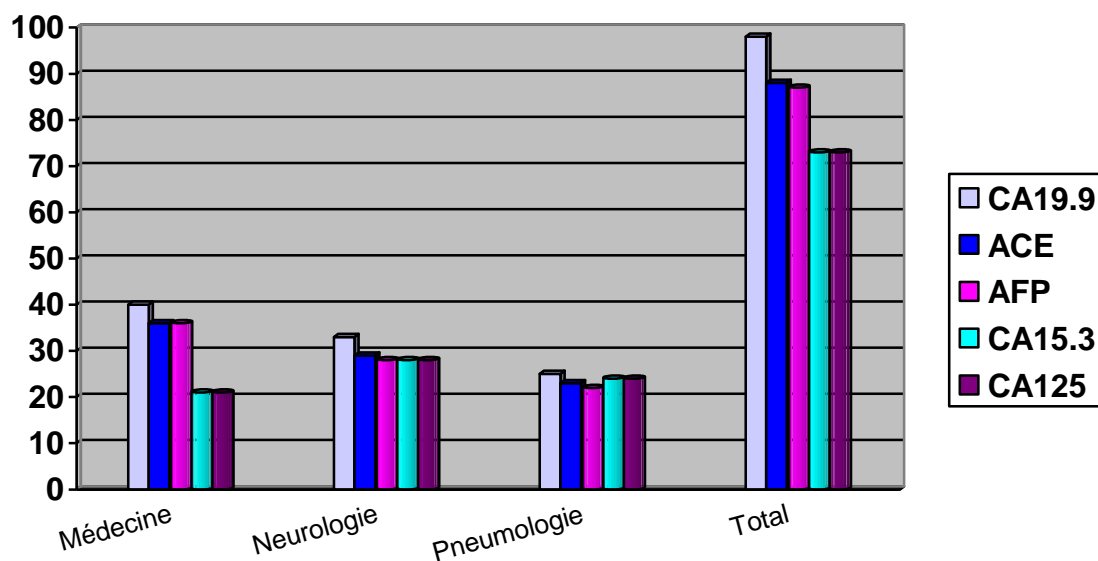


Figure 15 : Représentation graphique de la répartition des prescriptions des marqueurs tumoraux selon les services

4- Association du CA19-9 aux autres marqueurs dans la prescription:

Association du CA19-9 aux autres marqueurs ACE, AFP, CA15-3 et CA125 dans la prescription.

Tableau i : Nombre des associations pour chacun des trois services

Associations	Médecine	Pneumologie	Neurologie	Total
CA15.3	21	24	29	74
CA125	20	24	29	73
CA15.3 et CA125	18	23	28	69
ACE	34	23	30	87
AFP	36	21	29	86
ACE et AFP	31	20	29	80
CA15.3 et ACE	17	22	26	65
CA15.3 et AFP	16	20	25	61
CA15.3 AFP ACE	15	19	25	59
CA15.3 CA125 AFP ACE	13	18	24	55
CA125 ACE AFP	15	19	26	60

5- Valeurs des différents marqueurs dosés selon les pathologies :

N.B : « **n** » : c'est le nombre de cas de dosage du CA19-9 pour les différentes pathologies.

a- Service médecine interne :

Tableau j : Nombre de dosage de chacun des marqueurs selon la pathologie au niveau du service de médecine interne

Pathologie	n	Marqueurs	Valeur moyenne	Valeur minimale	Valeur maximale
Atteinte gastrique	9	CA19-9	33.34	6.9	62.96
		ACE	2.89	0.733	4.99
		AFP	2.34	1.10	4.01
		CA15.3	12.62	<1.00	28.54
		CA125	57.30	4.35	127.80
Cirrhose biliaire	2	CA19-9	321.75	306.1	337.4
		ACE	6.92	6.92	6.92
		AFP	NA	NA	NA
		CA15.3	25.64	25.64	25.64
		CA125	139.4	139.4	139.4
Autre atteinte hépatique	5	CA19-9	13.28	<0.600	27.73
		ACE	1.81	0.764	3.10
		AFP	1.79	1.09	2.49
		CA15.3	12.03	9.21	15.47
		CA125	30.51	6.27	45.01
IR	6	CA19-9	55.69	<0.600	137.0
		ACE	4.74	2.09	11.58
		AFP	10.41	0.914	50.50
		CA15.3	142.74	19.76	388.7
		CA125	109.05	22.15	152.5
Diabète	3	CA19-9	26.04	23.14	28.8
		ACE	16.61	2.20	4.22
		AFP	195	0.616	4.59
		CA15.3	9.81	9.81	9.81
		CA125	11.53	11.53	11.53
Syndrome myélodisplasique	6	CA19-9	17.8	<0.600	31.15
		ACE	2.66	0.911	6.73
		AFP	1.99	0.815	3.20
		CA15.3	13.41	9.52	17.41
		CA125	5.72	3.03	8.41
Maladie du système	6	CA19-9	18.37	<0.600	47.85
		ACE	2.56	0.38	6.73
		AFP	1.99	0.876	3.20
		CA15.3	20.78	8.08	28.81
		CA125	100.05	47.61	152.5

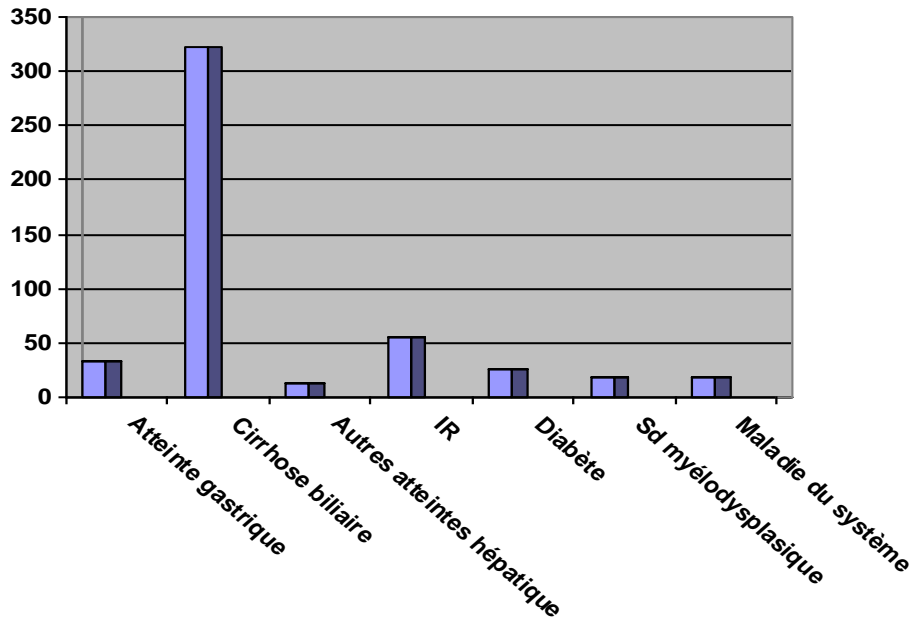


Figure 16 : Représentation graphique du CA19-9 en fonction des pathologies au niveau du service de médecine interne

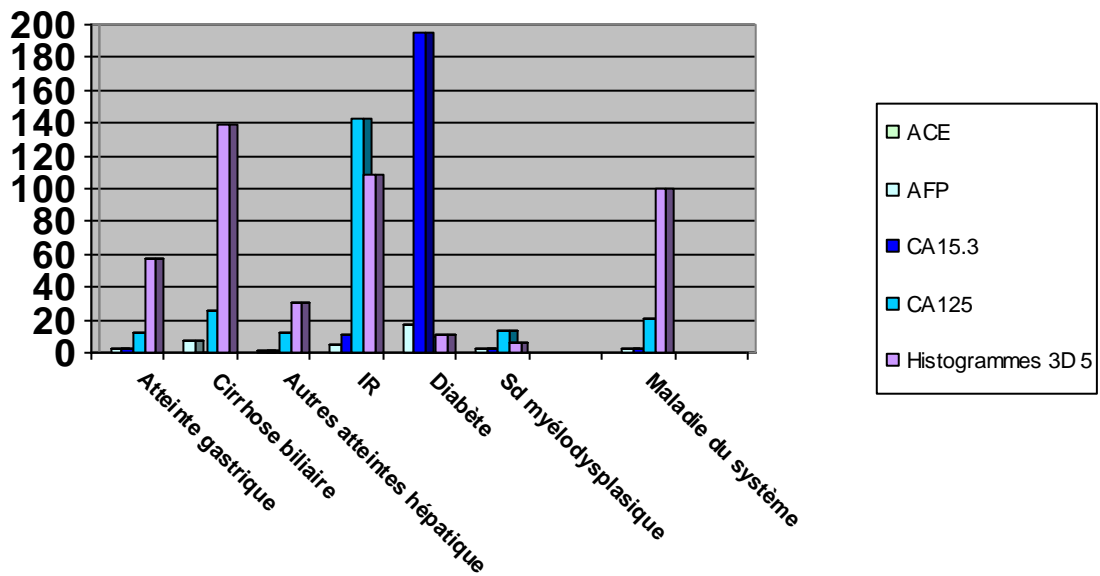


Figure 17 : Représentation graphique des autres marqueurs en fonction des pathologies au niveau du service de médecine interne

b- Service de neurologie :

**Tableau k : Nombre de dosage de chacun des marqueurs
selon la pathologie au service de neurologie**

Pathologie	n	Marqueurs tumoraux	Valeur moyenne	Valeur minimale	Valeur maximale
SEP	2	CA19-9	<0.600	<0.600	<0.600
		ACE	1.10	1.10	1.10
		AFP	0.933	0.933	0.933
		CA15.3	16.525	6.48	26.57
		CA125	15.075	11.82	18.33
Tumeur métastases	4	CA19-9	64.86	8.08	218.8
		ACE	7.75	1.52	14.30
		AFP	1.4	1.03	2.06
		CA15.3	26.10	5.69	43.56
		CA125	53.67	15.38	115.1
AVC	3	CA19-9	11.28	0.834	17.54
		ACE	2.32	1.17	3.44
		AFP	2.66	1.43	3.69
		CA15.3	14.66	12.41	17.62
		CA125	7.46	4.37	10.22
Méningo-encéphalite infectieuse	4	CA19-9	13.26	6.72	20.12
		ACE	1.15	1.00	1.37
		AFP	1.87	1.27	2.22
		CA15.3	14.34	9.32	23.40
		CA125	18.87	4.73	50.48
Syndrome cérébelleux	4	CA19-9	13.78	1.93	18.43
		ACE	3.40	1.37	6.45
		AFP	1.94	1.10	3.17
		CA15.3	26.64	7.29	38.84
		CA125	10	2.90	16.39
myélite virale	2	CA19-9	10.49	8.84	12.15
		ACE	2.17	1.27	3.06
		AFP	1.52	1.21	1.82
		CA15.3	14.45	12.86	16.03
		CA125	4.58	1.33	7.83
Sciatique	3	CA19-9	6.80	4.74	9.08
		ACE	0.829	0.568	1.09
		AFP	1.58	1.24	1.92
		CA15.3	17.91	7.46	35.17
		CA125	11.89	10.31	13.92

Amyotrophie	3	CA19-9	11.56	7.33	18.70
		ACE	2.21	1.05	3.83
		AFP	5.80	2.25	11.86
		CA15.3	24.15	24.15	24.15
		CA125	12.27	12.27	12.27
Syndrome ataxospasmodique	2	CA19-9	35.62	35.62	35.62
		ACE	2.01	2.01	2.01
		AFP	2.48	2.48	2.48
		CA15.3	9.37	9.37	9.37
		CA125	3.66	3.66	3.66

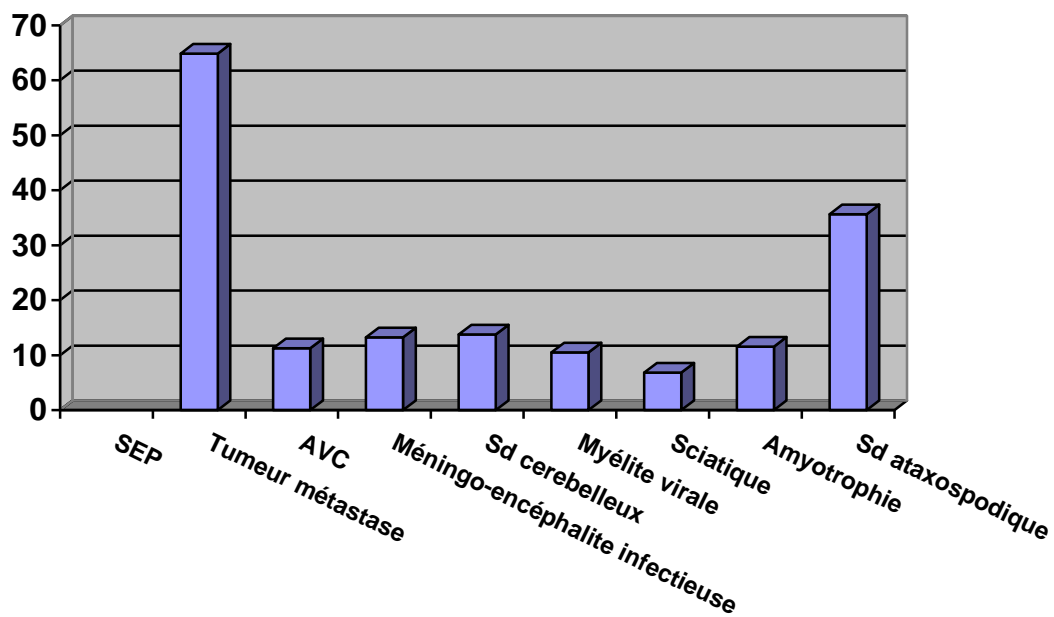


Figure 18 : Représentation graphique du CA19-9 en fonction des pathologies au niveau du service de neurologie

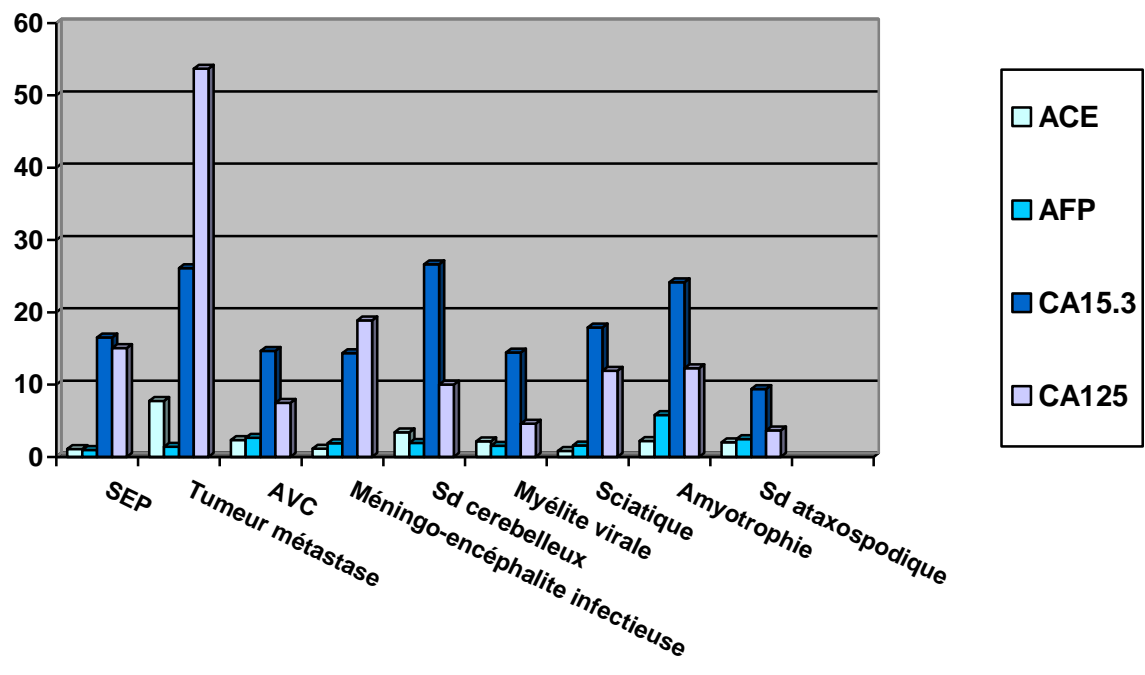


Figure 19 : Représentation graphique des autres marqueurs en fonction des pathologies au niveau du service de neurologie

c- Service pneumologie :

**Tableau I : Nombre de dosage de chacun des marqueurs
selon la pathologie au service de neurologie**

Pathologie	n	Marqueur tumoral	Valeur moyenne	Valeur minimale	Valeur maximale
Carcinomes	14	CA19-9	50.36	<0.600	257.4
		ACE	1 3.78	0.514	56.28
		AFP	2.57	0.721	3.78
		CA15.3	36.93	0.60	99.92
		CA125	145.21	<0.600	772.8
Tuberculose	4	CA19-9	12.68	<0.600	15.18
		ACE	3.40	1.83	5.48
		AFP	3.08	1.93	4.23
		CA15.3	12.35	2.32	23.72
		CA125	36.82	20.83	52.16
Pleurésie non cancéreuse	3	CA19-9	15.76	2.35	37.53
		ACE	7.58	1.07	19.25
		AFP	1.49	0.955	2.11
		CA15.3	25.64	17.41	38.03
		CA125	132.63	8.41	356.1
Autres	4	CA19-9	14.25	<0.600	15.51
		ACE	7.69	1.38	19.25
		AFP	1.90	1.68	2.11
		CA15.3	25.51	10.59	39.23
		CA125	27.39	18.81	36.50

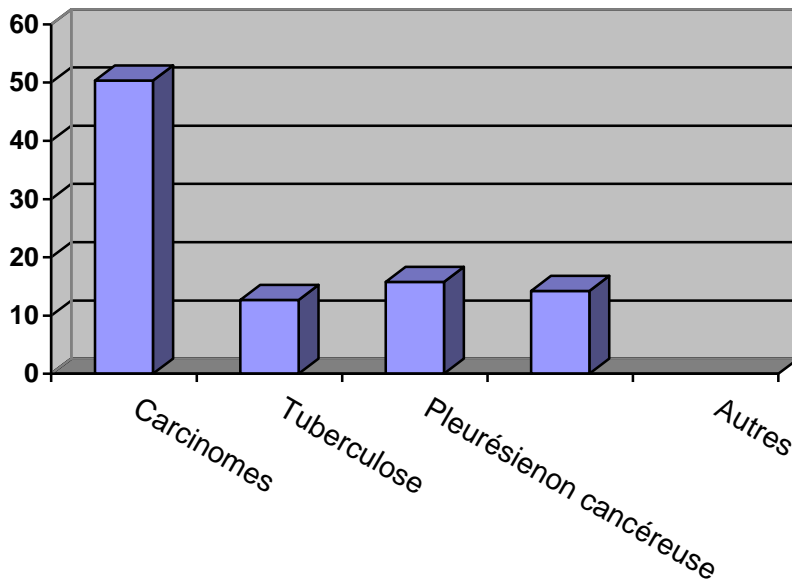


Figure 20 : Représentation graphique du CA19-9 en fonction des pathologies au niveau du service de pneumologie

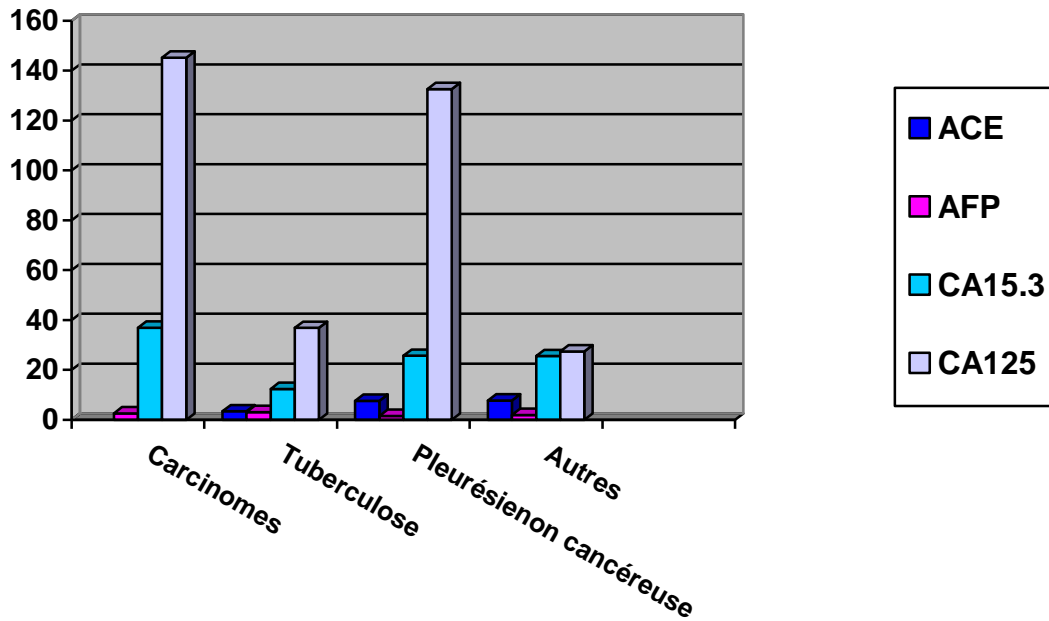


Figure 21 : Représentation graphique des autres marqueurs en fonction des pathologies au niveau du service de pneumologie

IV- DISCUSSION ET RESULTATS :

D'après le tableau « g » et la figure « 12 », on remarque l'absence du service de la chirurgie viscérale comme un des principaux services qui devrait être intéressé par l'utilisation du CA19-9, cette absence paraît due au fait que les malades qui arrivent dans ce service se trouvent déjà bilantés ailleurs, ou pourrait-être du au degré d'intérêt accordé à l'utilité de ce marqueur en pathologie chirurgicale digestive par nos viscéralistes. D'autre part la distribution de la prescription de ce marqueur selon les mois de l'année paraît non homogène sans dégager une allure particulière, ceci serait dû à l'utilisation irrationnelle de ce marqueur vu que le service de biochimie dispose de moyens pour assurer ce dosage régulièrement le long de l'année. Cette irrationalité peut être déjà dégagée à travers le nombre de dosage demandé par le service de neurologie 33.7% des cas contre 40.8% des cas pour le service de médecine interne.

D'après la figure « 14 » tous les services cliniques ont associés au CA19-9 le dosage des autres C.A., de l'ACE et l'AFP avec quelques différences près quant au degré de cette association. Ainsi le service de médecine interne associe la prescription du CA19-9 essentiellement à celle de l'ACE et de l'AFP ceci peut se comprendre et se justifier par le fait que ce service s'occupe de la pathologie tumorale et particulièrement hépato-digestive où ces marqueurs sont d'un grand intérêt. Cependant ces associations ne sont pas clairement justifiées au niveau du service de neurologie vu le taux de pathologies tumorales signalées au niveau de ce service.

Quant au service de pneumologie les associations pourraient se justifier par la fréquence de tumeurs métastatiques qui y sont soulevées (digestive,...) ce

profil de prescription se voit clairement quand on a étudié les différentes associations à différents autres marqueurs tumoraux. En effet le tableau « i » montre 75,6% des cas d'association avec le CA15-3 seul dont 30% des cas prescrits par le service de neurologie. L'association avec le CA125 seul donne les mêmes pourcentages qu'avec le CA15-3 (75,6 et 30% des cas respectivement).

L'association avec les deux marqueurs observe la même allure. La prescription du dosage du CA19-9 + ACE ; CA19-9 + AFP et CA19-9 + ACE + AFP a représenté 89, 88 et 81.6% des cas respectivement avec 34.7 , 36.7 et 31.6% des cas provenant du service de médecine ce qui peut être expliqué comme nous l'avons déjà signalé, par la prédominance de la pathologie tumorale digestive au niveau de ce service. La prescription CA15-3 + ACE + CA19-9 représente 66.3% des cas, vu que ces marqueurs sont utilisés pour leur spécificité des tumeurs hépatiques et digestives.

Les valeurs du CA19-9 les plus élevées ont été observées dans les cirrhoses biliaires ce qui concorde avec les données de littérature, en effet une élévation du CA19-9 peut être notée dans 62% des cas.^[37] Cette élévation peut être très importante en cas de cholangite aigue.

La production accrue du CA19-9 au cours de cholestase serait attribuée à une augmentation de l'activité sialyl transférase d'une enzyme contenue dans les cellules biliaires. L'existence d'une maladie hépatique diminue l'activité des récepteurs glycoprotéiques asialylés impliqué dans la clairance du CA19-9 par l'intermédiaire d'une liaison spécifique, ce qui provoque une augmentation du taux sérique. L'élévation du taux sérique du CA19-9 serait dû au ligand de l'épithélium biliaire.

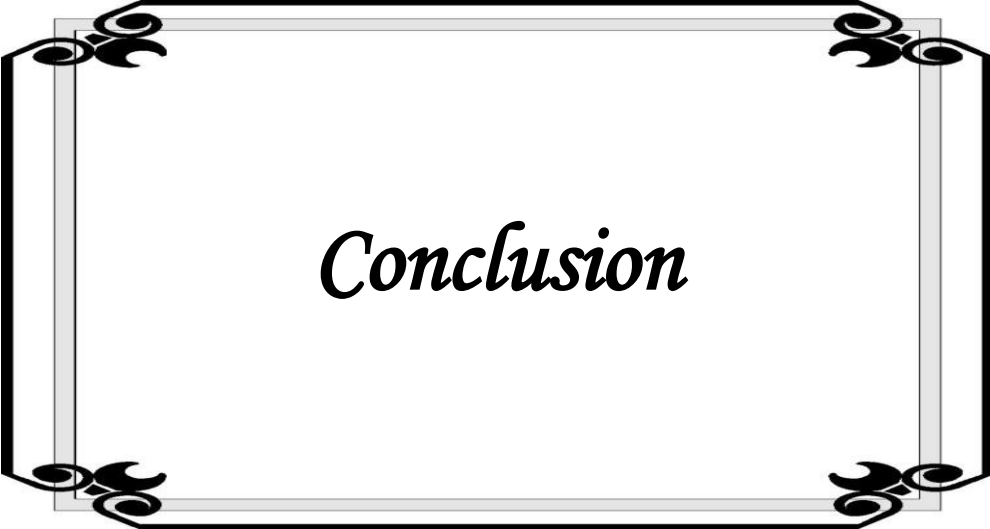
Des élévations modérées ont été observées dans l'insuffisance rénale ce qui paraît justifié vue l'élimination du CA19-9 par le rein. Ainsi qu'au cours des carcinomes pulmonaire et des métastases cérébrale. Une élévation du marqueur CA125 est quasiment associée à celle du CA19-9 ce qui serait probablement en relation avec la présence d'une éventuelle tumeur de la sphère génitale métastasée.

La quasi-totalité des prescriptions du CA19-9 a été réalisée dans un but diagnostic ou aide au diagnostic, les prescriptions à but d'évaluation thérapeutique ou de surveillance post-thérapeutique ou pour la détection d'une rechute sont quasiment absentes car les malades étudiés n'ont fait l'objet de dosage de ce marqueur qu'une seule fois.

Le CA19-9 peut être utilisé à des buts diagnostic, mais il faut savoir qu'en augmentant la valeur seuil pour gagner en spécificité on perd beaucoup en sensibilité, ce qu'il faut toujours avoir à l'esprit pour ne faire du CA19-9 qu'un paramètre adjuvant en matière de surveillance thérapeutique, de rechute et ceci en établissant une fiche spéciale dûment remplie par le prescripteur contenant les informations nécessaires à l'établissement des valeurs seuil, de la concentration initiale, de la demi-vie du marqueur, de temps de doublement et l'exploitation des résultats en cinétique.

Le rendu des résultats serait alors sous forme cinétique, cette étude (cinétique) fera partie du dossier médical d'un patient atteint de pathologie tumorale. Pour profiter encore et d'avantage, plus de communication et de collaboration biologiste-clinicien serait d'un grand intérêt.

Enfin cette étude va se continuer sur une grande série de 4 ou 5 ans, ce qui permettrait une meilleure exploitation de données quant à la pertinence d'utilisation de ce marqueur.



L'antigène carbohydrate CA19-9 reste le marqueur le plus utilisé dans les cancers du pancréas, en particulier dans le suivi, associé à la clinique et aux examens paracliniques.

Le dosage du CA19-9 dans le but de dépistage et de diagnostic des cancers du pancréas, n'est pas recommandé, mais il peut servir de référence. Le CA19-9 présente par contre un intérêt pronostic majeur, c'est le marqueur de choix pour le suivi des patients atteints du cancer du pancréas et il peut prédire la récurrence, avec une avance de quelques semaines à quelques mois sur le diagnostic radio-clinique.

Il a également un apport dans l'évaluation du traitement chirurgical et l'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie palliative.

Son utilisation par les services cliniques de l'HMMI manque partiellement de rationalité vu qu'il est souvent prescrit à des but non précis et dans des indications non justifiées.

Ce travail sera mis à la disposition du personnel concerné dans le but d'attirer leur attention sur l'intérêt de la prescription des marqueurs tumoraux et particulièrement du CA19-9 à bon escient à fin d'optimiser son utilisation et rendre plus efficiente de leur part les explorations paramédicales. Et de ce fait il serait plus judicieux d'établir plus de contact avec le laboratoire pour mener à bien cette mission.



Résumé

Les antigènes carbohydrates (A.C) sont des marqueurs de présence de nombreuses tumeurs, leurs sensibilités et leurs spécificités sont variables, leurs utilisations sont diverses : diagnostic, suivi thérapeutique, élément de pronostic.

L'antigène carbohydrate 19-9 (CA19-9) caractérise à divers degrés les tumeurs des muqueuses au niveau pancréatique, gastrique, des voies biliaires et du côlon. Son dosage peut-être utile pour aider au diagnostic initial mais surtout, il trouve son intérêt dans le suivi thérapeutique.

Après un rappel de littérature sur les A.C. dans la pathologie cancéreuse ce travail a tenté d'évaluer l'utilisation du CA19-9 par les services cliniques de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Sur une période d'une année, 98 dosages de CA19-9 ont été réalisés au service de biochimie à raison de 9 dosage par mois, le service de médecine interne reste le plus demandeur (41%) et le CA19-9 reste le marqueur le plus associé.

L'association CA19-9/ACE (antigène carcino-embryonnaire) et CA19-9/AFP (alpha-foetoprotéine) étaient les plus dominantes et les valeurs les plus élevées ont été observées essentiellement dans les cirrhoses biliaires. D'autres situations ont objectivé une augmentation de la concentration du CA19-9 (37UI/ml) on cite les cancers gastriques, métastases cérébrales et cancers pulmonaires.

La prescription des A.C. est supposée être faite selon les besoins, il paraît que celle du CA19-9 ne respecte pas avec rigueur ses indications, en effet ce dosage se fait quasi totalement dans un but diagnostique, l'étude cinétique chez un même patient fait complètement défaut : les dosages en guise de vérifier une efficacité thérapeutique ne figurent pas dans la liste des demandes.

Ces constatations sont parmi d'autres qui nous ont amené à conclure que la demande des dosages du CA19-9 ne respecte pas la logique dégagée de part la littérature publiée sur l'utilité de ce marqueur.

Plus de communication biologistes-cliniciens dans le cadre de staff voire de séminaires serait d'un grand apport quant à l'utilisation à bonne escient de ce marqueur ceci permettrait de faire des économies est d'optimiser l'apport du dosage des marqueurs tumoraux et particulièrement celui du CA19-9.

Summary

The carbohydrates antigens (C.A) are markers of the presence of several tumors, their sensitivity and their specificity are changing. Their use is diverse: diagnosis, therapeutic follow up and element of prognosis.

The carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) characterizes, at different level, tumors of mucus in pancreas, intestine, bile duct and colon. Testing it may be very useful during the primary diagnosis but it's mostly crucial in the therapeutic follow up.

After a literature revue reminder about the A.C in the cancerous pathology, this study had tried to evaluate the CA 19-9 use by the Military hospital Moulay Ismail in Meknes and its clinical departments.

For the period of one year, 98 doses of CA 19-9 were applied in the department of biochemistry: 9 doses per month, but still the department of internal medicine remains the huge user (41%), and CA 19-9 the most associated marker.

The linkage between CA 19-9/ACE (carcino-embryonic antigen) and CA 19-9/AFP (a-fetoprotein) were the most dominant, and the highest values were essentially noticed in (biliary cirrhosis). Some other cases, targeted an increase in CA 19-9's concentration (37UI/MI). We list different types of cancer: (???) cancer, cerebral metastases and lungs cancer.

Prescribing A.C is supposed to be done at a request; however the one of CA 19-9 doesn't respect these indications. In fact, this dosage is totally used for a diagnostic purpose; studying the movement of the marker in the patient's sample is completely lacking: dosages in order to verify a therapeutic efficiency are not mentioned in the requests list.

These remarks are among many others that make us conclude that the prescription of doses doesn't respect the logic mentioned in other publications about the utility of this marker.

More communication is required between biologists and clinicians meaning: more seminars will be efficient in terms of improving the use of this marker; it will also help in economizing costs and improve the aim from this dosage using these tumor markers particularly CA 19-9.

ملخص

تعتبر المستضدات الكربوهيدراتية من علامات وجود العديد من الأورام، تتغير حساسيتها وخصوصيتها ويتنوع استخدامها حيث تستعمل في التشخيص ومتابعة العلاج والرصد.

المستضد الكربوهيدراتي 9 - CA19 يميز الأورام المخاطية بدرجات متفاوتة على مستوى البنكرياس والمعدة والقولون و الصفراوية. تتم معايرته خاصة في متابعة العلاج إلا أنها قد تكون مفيدة في التشخيص الأولي.

بعد التذكير بدور المستضدات الكربوهيدراتية في الأمراض السرطانية، يأتي هذا العمل لمحاولة تقييم استخدام 9 - CA19 من قبل مختلف الأقسام الطبية للمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس.

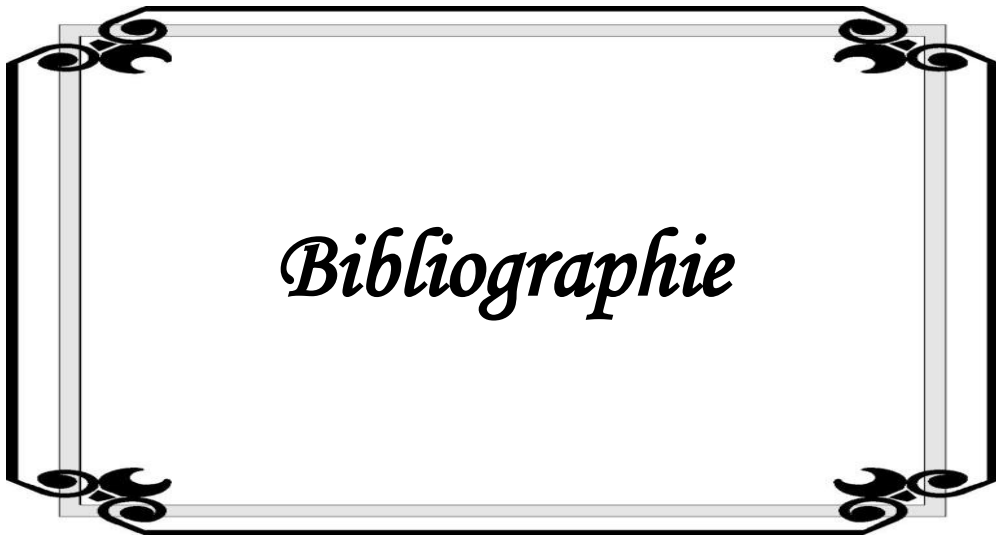
خلال مدة سنة تم تحقيق 98 معايرة ل 9 - CA19 في مختبر الكيمياء الإحيائية و ذلك بمعدل 9 كل شهر، قسم الطب الباطني هو الأكثر ترددا (41 %) و 9 - CA19 هو الأكثر طلبا.

معايرة الرابطة CA19-9/ACE (مستضاد سرطان الغدد الجنينية) و الرابطة CA19-9/AFP (ألفا فيتو بروتين) هما الأبرز. وأعلى القيم لوحظت بالأساس لدى مرضى التشمع الصفراوي. وقد كشفت حالات أخرى عن زيادة في تركيز 9 - CA19 (بمعدل 37 وحدة عالمية في الملتر) نذكر منها الإصابة بسرطان المعدة وسرطانا المخ والرئة المنتقلان.

يفترض في وصف المستضدات الكربوهيدراتية أن يكون حسب الحاجة، لكن وصف 9 - CA19 لا يمثل للتعليمات، إذ أن معايرته تتم كليا لغرض التشخيص، تشكل الدراسة الحركية عند نفس المريض تقصيرا تاما، فيما لا يندرج التحقق من الفعالية العلاجية ضمن قائمة الطلبات.

هذه النتائج وغيرها أدت بنا إلى استنتاج أن معايرة ال 9 - CA19 لا تنطبق منطقيا مع الأبحاث المنشورة حول جدوى هذه العلامة.

مزيد من التواصل بين علماء الأحياء و الأطباء داخل الحلقات الدراسية وغيرها سيكون له إسهام كبير على الاستخدام الجيد لهذه العلامة وهذا من شأنه توفير الأموال وتقدير مساهمة معايرة العلامات السرطانية و خاصة علامة 9 - CA19.



Bibliographie

- [1] Prost P, Ychou M, Azria D et Topart D.
Marqueurs tumoraux et cancers du tractus gastro-intestinal
Encyclopédie médico-chirurgicale, 9-014-C-10, 2002, 9p.
- [2] Les marqueurs tumoraux dans le cancer du pancreas
Thèse 2007
- [3] Riedinger JM, Eche N, Basuyau JP, Pichon MF
Marqueurs tumoraux des tumeurs solides
Cahier de formation Bioforma 2005
- [4] D Bellet
Utilisation raisonnée des marqueurs tumoraux
Encyclopédie médico-chirurgicale, AKOS encyclopédie pratique de
médecine, 2-0120, 1998, 5p
- [5] Eber M.
Les marqueurs tumoraux.
Option BIO 1998; S199:01.
- [6] Riedinger J-M, Pichon M-F, Hacene K, Eche N, Basuyau J-P, Touzery C, et al.
Biologie : décroissance du CA-125. A-t-on des indications de pilotage sur les
traitements ?
Oncologie 2006; 8:132—8.
- [7] American Society of Clinical Oncology.
Clinical practice guidelines for use of tumor markers in breast and colorectal
cancer.
J Clin Oncol 1996;14:2843—77.

- [8] Haute autorité de santé (HAS, Anaes).
Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux.
Gastroenterol Clin Biol 1998; 22:442—57.
- [9] Haute autorité de santé (HAS, Anaes).
Appropriateness of systematic screening for prostatic cancer by prostate
specific antigen
PSA Paris 1999.
- [10] M. Leban, F. Thillier et al.
L'avenir des marqueurs tumoraux: l'exploitation de leur cinétique. Etude CNBH
2004-2006, de la rédaction d'un cahier de charges aux essais des logiciels existants.
Immuno-analyse et biologie spécialisée (2008) 23, 119-129
- [11] Arioli D, Pipino M, Boldrini E, Amateis E, Cristani A, Ventura P, et al.
Tumour markers in internal medicine: a low-cost test or an unnecessary
expense? A retrospective study based on appropriateness.
Intern Emerg Med 2007; 2:88–94.
- [12] Yilmaz Gülsen, Yilmaz Fatma Meriç, Senes Mehmet, Yucel Dogan.
Tumour markers requests in a general teaching Turkish hospital.
Indian J Clin Biochem 2007; 22:52–6.
- [13] McDonnell M. An audit of tumor marker requests in Northern Ireland. *Ann
Clin Biochem* 2004; 41:378–84.

- [14] Loi S, Haydon AM, Shapiro J, Schwarz MA, Schneider HG.
Towards evidence-based use of serum tumour marker requests:
an audit of use in a tertiary hospital.
Intern Med J 2004; 34:545–50.
- [15] MARTIN JP.
Cancers et marqueurs tumoraux circulants.
Clinique saint jean, CHU Lyon 2000
- [16] M.-F. Pichon, N. Eche, J.-P. Basuyau, J.-M. Riedinger
Surveillance biologique en cancérologie: problèmes rencontrés
avec les dosages de marqueurs tumoraux
Immuno-analyse et biologie spécialisée 22 (2007) 34-40
- [17] Bolla M, Martin P.
Les marqueurs tumoraux.
Paris: Masson, 1989
- [18] Dubois JB, Grenier J.
Les marqueurs tumoraux. De la théorie à la pratique.
Montpellier: éditions Espaces 34, 2000
- [19] Pichon MF.
Rôle des marqueurs tumoraux dans le comportement biologique de tumeurs solides
Imm biol spec 2004; 19 : 241-9.
- [20] Contrôle international de qualité Oncocheck
Cis bio international, Gif sur Yvette, France

- [21] Bellet D, Bidart JM.
Les marqueurs biologiques de cancer.
Étude critique. *Presse Méd* 1993; 22 : 680-686
- [22] Mlika-Cabanne N, Bellet D.
Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux.
Recommandations et Références Médicales, ANAES, Paris 1998.
Gastroentérol Clin Biol 1998 ; 22 : 442-457
- [23] Steplewski Z. (1980)
Monoclonal antibodies to human tumor antigens
Transplant. Proc. 12, 384-387
- [24] O. Gaillard
Fiche immunoanalytique du CA19-9
Service de biochimie 2002
- [25] Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P.
Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies.
Somatic Cell Genet 1979; 5(6):957-71.
- [26] Saad ED, Hoffman PM, Tabacof J.
Pretreatment CA19-9 level as a prognostic factor in patients with advanced
pancreatic cancer treated with gemcitabine
Int J Gastrointest Cancer 2002; 32: 35-41.

- [27] Magnani JL, Steplewski Z, Koprowski H, Ginsburg V.
Identification of the gastrointestinal and pancreatic cancer-associated antigen detected by monoclonal antibody 19-9 in the sera of patients as a mucin.
Cancer Res 1983; 43(11):5489-92.
- [28] Ho JJ, Kim YS.
Serological pancreatic tumor markers and the MUC1 apomucin.
Pancreas 1994; 9(6):674-91.
- [29] Shafer U.
CA19-9 in the therapy monitoring and follow-up of locally advanced cancer of the exocrine pancreas treated with radiochemotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57: 90-7.
- [30] Itzkowitz SH, Kim YS.
New carbohydrate tumor markers.
Gastroenterology 1986; 90: 491-4.
- [31] Petit JM, Vaillant G, Olsson NO, Guigner F, Collignon S, Verges B et al.
Élévation de la concentration sérique de l'antigène CA 19-9 chez les diabétiques mal équilibrés. Relation avec le phénotype Lewis.
Gastroentérol Clin Biol 1994 ; 18 : 17-20
- [32] Ychou M.
Le CA 19-9.
Lettre Cancérol 1993 ; 5 : 145-149

- [33] CA19-9
Test immunologique pour la détermination quantitative in vitro du CA19-9
dans le sérum et le plasma humains
Analyseurs Elecsys et cobas 2007-08, V 15
- [34] O. Gaillard
CA19-9
Immunoanal boil spec 2001; 16: 244-245
- [35] Einsberg, Hoffman
Biliary CA19-9 values correlate with the risk of hepatic metastases in patients
with adenocarcinoma of the pancreas.
J Gastrointest Surg 1998; 2: 28-35
- [36] Steinberg W.
The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen.
Am J Gastroenterol 1990; 85: 350-5.
- [37] Craxi A, Patti C, Aragona E.
Serum CA 19-9 levels in patients with hepatocellular carcinoma or cirrhosis.
Ital J Gastroenterol 1985; 17: 288-9.
- [38] Albert MB, Steinberg WM, Henry JP.
Elevated serum levels of tumor marker CA19-9 in acute cholangitis.
Dig Dis Sci 1988; 33: 1223-5.

- [39] Ker CG, Chen JS, Lee KT, Sheen PC, Wu CC.
Assessment of serum and bile levels of CA19-9 and CA125 in cholangitis
and bile duct carcinoma.
J Gastroenterol Hepatol 1991; 6: 505-8.
- [40] Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, Barone D, Conio M, Aste H, et al.
CA 19-9 and CA 50 in benign and malignant pancreatic and biliary diseases.
Cancer 1988; 61: 2100-8.
- [41] Steinberg W.
The clinical utility of the CA19-9 tumor associated antigen.
Am J Gastroenterol 1990 ; 85 : 350-355
- [42] Slentz K, Senagore A, Hibbert J, Mazier WP, Talbott TM.
Can preoperative and post operative CEA predict survival after colon cancer
resection? *Am Surg* 1994 ; 60 : 528-532
- [43] Chauffert B, Mornex F.
Tumeurs du pancréas
Polycopie nationale de cancérologie, CHU Lyon 2005
- [44] J. Watine – JC Charet
Cancer bronchique primitif à petites cellules: intérêt du dosage des marqueurs
tumoraux sériques pour l'évaluation pronostique
La presse médicale N° 28 du 25 septembre 1999

- [45] Aoki Y, Yanagisawa Y, Ohfusa H, Kawa S, Oguchi H, Furuta S.
Elevation of serumCA 19-9 in parallel with HbA1c in a diabetic female with the Lewis (a+b-) blood group.
Diabetes Res Clin Pract 1991; 13: 77-81.
- [46] Petit JM, Vaillant G, Olsson NO, Guignier F, Collignon S, Verges B, et al.
Elevated serum CA19-9 levels in poorly controlled diabetic patients.
Relationship with Lewis blood group.
Gastroenterol Clin Biol 1994; 18: 17-20.
- [47] Nouts A, Levy P, Voitot H, Bernades P.
Valeur diagnostique de l'antigène sérique Ca 19-9 au cours de la pancréatite chronique et de l'adénocarcinome pancréatique: influence de leurs complications.
Gastroenterol Clin Biol 1998; 22: 152-9.
- [48] Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG.
CA 19-9 serum course and prognosis of pancreatic cancer.
Int J Pancreatol 1996; 20: 155-61.
- [49] Mathelin C, Koech C 1, Rio MC.
Marqueurs protéiques circulants et cancer du sein.
Gynécologie Obstétrique et Fertilité 34 (2006) 638-646
- [50] Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM.
Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study.
Gastroenterology 2005; 129: 504-11.

- [51] Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D, Corley D, Shen H, Walter LC, et al.
New-onset diabetes and pancreatic cancer.
Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1366-72; quiz 1301.
- [52] Barthet M, Portal I, Boujaoude J, Bernard JP, Sahel J.
Endoscopic ultrasonographic diagnosis of pancreatic cancer complicating
chronic pancreatitis.
Endoscopy 1996; 28: 487-91.
- [53] Satake K, Takeuchi T.
Comparison of CA19-9 with other tumor markers in the diagnosis of cancer
of the pancreas.
Pancreas 1994; 9: 720-4.
- [54] Ahlgren JD.
Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer.
Semin Oncol 1996; 23: 241-50.
- [55] Gold EB, Goldin SB.
Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer.
Surg Oncol Clin N Am 1998; 7: 67-91.
- [56] Chappuis PO, Ghadirian P, Foulkes WD.
The role of genetic factors in the etiology of pancreatic adenocarcinoma: an
update.
Cancer Invest 2001; 19: 65-75.

- [57] Steinberg.
Comparison of the sensitivity of the CA19-9
Gastroenterology 1986; 90: 343-9
- [58] Nouts A, Levy P.
Le seuil de normalité du CA19-9 n'est pas adapté pour la pathologie pancréatique
Gastroenterology clin biol 1997 ; 21 : A4.
- [59] Kenny P, Kerin M.
Are elevated levels of tumor markers CA19-9 had any clinical significance ?
an evaluation.
Int J Med Sci 1999; 168 (2): 124-6
- [60] Chang CY, Huang SP, Chiu HM, Lee YC, Chen MF, Lin JT.
Low efficacy of serum levels of CA 19-9 in prediction of malignant diseases
in Asymptomatic population in Taiwan.
Hepatogastroenterology 2006; 53: 1-4.
- [61] Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW.
Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for
pancreatic cancer in an asymptomatic population.
J Gastroenterol Hepatol 2004; 19: 182-6.
- [62] Richard Zubarik, Stuart R. Gordon, Eric K. Ganguly, Virginia L.
Examen du cancer du pancréas chez une population à haut risque

- [63] Forsmark CE, Lambiase L, Vogel SB.
Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9.
Pancreas 1994; 9: 731-4.
- [64] Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ.
Utility of tumor markers in determining respectability of pancreatic cancer.
Arch Surg 2003; 138: 951-5; discussion 955-6.
- [65] Kilic M, Gocmen E, Tez M, Ertan T, Keskek M, Koc M.
Value of preoperative serum CA 19-9 levels in predicting resectability for pancreatic cancer.
Can J Surg 2006; 49:241-4.
- [66] Philippe Lévy
Adénocarcinome du pancreas: le dosage du CA19-9 a-t-il un intérêt?
Service de gastroenterology-pancréatologie 1994; 9: 731-4.
- [67] Lundin J, Roberts PJ, Kuusela P, Haglund C.
The prognostic value of preoperative serum levels of CA 19-9 and CEA in patients with pancreatic cancer.
Br J Cancer 1994; 69: 515-9.
- [68] Sperti C, Pasquali C, Catalini S, Cappellazzo F, Bonadimani B, Behboo R, et al.
CA 19-9 as a prognostic index after resection for pancreatic cancer.
J Surg Oncol 1993; 52: 137-41.

- [69] Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandezdel
Perioperative CA 19-9 levels can predict stage and survival in patients with
respectable pancreatic adenocarcinoma.
J Clin Oncol 2006;**24**:2897-902.
- [70] Montgomery RC, Hoffman JP, Riley LB, Rogatko A, Ridge JA, Eisenberg BL.
Prediction of recurrence and survival by post-resection CA 19-9 values in
patients with adenocarcinoma of the pancreas.
Ann Surg Oncol 1997;**4**:551-6.
- [71] Berger AC, Meszoely IM, Ross EA, Watson JC, Hoffman JP.
Undetectable preoperative levels of serum CA 19-9 correlate with improved
survival for patients with resectable pancreatic adenocarcinoma.
Ann Surg Oncol 2004;**11**:644-9.
- [72] Tian F, Appert HE, Howard JM
Prognostic value of CA19-9 levels in pancreatic adenocarcinoma.
Ann Surg 1992; 215: 350-5
- [73] Beger A Hoffman, Ingrid M
Undetectable preoperative levels of serum CA19-9 correlate with improved
survival for patients with resectable pancreatic adenocarcinoma
Ann Surg Oncol 2004; 11: 644-9
- [74] M. M. Corsini, R. C. Miller, M. G. Haddock
Preoperative CA19-9 > 90 is associated with worse overall survival and
marginal resection status in resectable, invasive pancreatic carcinoma

- [75] Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, Ueno H, Okusaka T.
Prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic carcinoma receiving chemoradiotherapy.
Cancer 2001; 91: 490-5.
- [76] Micke O, Bruns F, Kurowski R, Horst E, devries AF, Hausler JW, et al.
Predictive value of carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer treated with radiochemotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57: 90-7.
- [77] Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, Ueno H, Okusaka T.
Prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic carcinoma receiving chemoradiotherapy.
Cancer 2001; 91: 490-5.
- [78] Maisey NR, Norman AR, Hill A, Massey A, Oates J, Cunningham D.
CA19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials.
Br J Cancer 2005; 93: 740-3.
- [79] Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, Andre T, et al.
Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial.
J Clin Oncol 2005; 23: 3509-16.

- [80] Saad ED, Machado MC, Wajsbrodt D, Abramoff R, Hoff PM, Tabacof J, et al.
Pretreatment CA 19-9 level as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine.
Int J Gastrointest Cancer 2002; 32: 35-41.
- [81] Ziske C, Schlie C, Gorschluter M, Glasmacher A, Mey U, Strehl J, et al.
Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine.
Br J Cancer 2003; 89: 1413-7.
- [82] Reflection and reaction
Is CA19-9 useful in the management of pancreatic cancer?
Oncology thelancet vol 9 february 2008
- [83] Viviane Hess, Bengt Glimelius, Philipp Grawe, Daniel Dietrich
CA19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced Pancreatic cancer enrolled in randomised controlled trial.
Lancet Oncol 2008. 9: 132-38
- [84] Woong Sub Koom, M.D., Jinsil Seong, M.D., Yong Bae Kim, M.D.
CA19-9 as a predictor for response and survival in advanced pancreatic cancer Patients treated with chemoradiotherapy
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2008, pp.1-7
- [85] Chang Moo Kang, M.D., Jun Young Kim, M.D., Gi Hong Choi, M.D.
The use of adjusted preoperative CA19-9 to predict the recurrence of resectable pancreatic cancer
Journal of Surgical Research 140, 31-35 (2007)

- [86] Revue prescrire
N° 294, Avril 2008
- [87] Stieber P, Fateh-Moghadam A.
Sensible use of tumor markers
Réf 1536869 (anglais) (1993)
- [88] Zabennagi Amal
Les marqueurs sériques en cancérologie
Thèse en médecine/ 2002 (Rabat)
- [89] Dalenc F.
Le CA15-3 : quel intérêt dans le bilan d'extension systématique ?
28^{ème} journée de la SFSPM, Lille, novembre 2006
- [90] Deugnier YM, Rabot AF, Guyader D, Moirand R, Turlin B, Boucher E, et al.
Serum increase and liver overexpression of carbohydrate 19.9 antigen in
patients with genetic haemochromatosis.
Gut 1994; 35: 1107-11.
- [91] Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, Che X, Tokuda K, Nakajo A et al.
Clinical importance of preoperative carcinoembryonic antigen and
carbohydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer.
J Clin Gastroenterol 2001 ; 32 : 41-44
- [92] Kim DY, Kim HR, Shim JH, Park CS, Kim SK, Kim YJ.
Significance of serum and tissue carcinoembryonic antigen for the prognosis
of gastric carcinoma patients.
J Surg Oncol 2000 ; 74 : 185-192

- [93] Nakajima K, Ochiai T, Suzuki T, Shimada H, Hayashi H, Yasumoto A et al.
Impact of preoperative serum carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and alpha fetoprotein levels in gastric cancer patients.
Tumour Biol 1998 ; 19 : 464-469
- [94] Tachibana M, Takemoto Y, Nakashima Y, Kinugasa S, Kotoh T, Dhar DK et al.
Serum carcinoembryonic antigen as a prognostic factor in resectable gastric cancer.
J AmColl Surg 1998 ; 187 : 64-68
- [95] Manabu Yamamoto, Hideo Baba, Yoshihiro Kakeji et al.
Prognostic significance of tumor markers in peritoneal lavage in advanced gastric cancer
Oncology 2004; 67: 19-26
- [96] Yamao T. Kai S
Tumor markers CEA, CA19-9 and CA125 in monitoring of response to systemic chemo-therapy in patients with advanced gastric cancer
Jpn J Clin Oncol 1999 Nov, 29 (11) 550-5.
- [97] Barillari P, D'Angelo F, Ramacciato G, Ricci M, Santeusiano G, De Angelis R et al.
The role of CEA, TPA and CA 19-9 in the early detection of recurrent gastric cancer.
Cancer J 1990 ; 3 : 139-142
- [98] Syassi Lakbir
Marqueurs biologiques du cancer revue de la littérature et étude rétrospective Du CA15-3, CA125 et PSA à l'INO.
Thèse en pharmacie N° 22/1997 (Rabat)

- [99] Victorzon M, Haglund C, Lundin J, Roberts PJ.
A prognostic value of CA 19-9 but not of CEA in patients with gastric cancer.
Eur J Surg Oncol 1995 ; 21 : 379-384
- [100] Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, Uesaka K, Hirai T, Yasui K et al.
The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA 19-9
in patients with gastric cancer.
Am J Gastroenterol 1996 ; 91 : 49-53
- [101] Tachibana M, Takemoto Y, Nakashima Y, Kinugasa S, Kotoh T, Dhar DK et al.
Serum carcinoembryonic antigen as a prognostic factor in resectable gastric cancer.
J AmColl Surg 1998 ; 187 : 64-68
- [102] Heptner G, Domschke S, Domschke W.
Comparison of CA72-4 with CA 19-9 and carcinoembryonic antigen in the
serodiagnostics of gastrointestinal malignancies.
Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 : 745-750
- [103] Spila A, Roselli M, Cosimelli M, Ferroni P, Cavaliere F, Arcuri R, Tedesco M et al.
Clinical utility of CA 72-4 serum marker in the staging and immediate
post surgical management of gastric cancer patients.
Anticancer Res 1996 ; 16 : 2241-2248
- [104] Marrelli D, Roviello F, DeStefano A, Farnetani M, Garosi L, Messano A et al.
Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum
levels in gastric carcinoma.
Oncology 1999 ; 57 : 55-62

- [105] Ikeguchi M, Katano K, Saitou H, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N.
Pre-operative serum levels of CA72-4 in patients with gastric adenocarcinoma.
Hepato-gastroenterology 1997 ; 44 : 866-871
- [106] Boyle P, Ferlay J,
Cancer incidence and mortality in Europe 2004 [archive],
Ann Oncol, 2005;16:481-8
- [107] Samowitz WS, Curtin K, *et al.*
The colon cancer burden of genetically defined hereditary nonpolyposis colon cancer.
Gastroenterology. 2001 Oct;121(4):830-8.
- [108] Données Francim,
1995
- [109] Données CIRC
2002
- [110] Ballinger AB, Anggiansah C,
Colorectal cancer [archive],
BMJ, 2007;335:715-718
- [111] Lynch HT, de la Chapelle A,
Hereditary colorectal cancer [archive],
N Engl J Med, 2003;348:919-932

- [112] Chan JA, Meyerhardt JA, Niedzwiecki D et Als.
Association of family history with cancer recurrence and survival among patients with stage III colon cancer [archive]
JAMA, 2008;299:2515-2523
- [113] Fernandez-Fernandez L, Tejero E, Tieso A.
Significance of CA 72-4 in colorectal carcinoma. Comparison with CEA and CA 19-9.
Eur J Surg Oncol 1995 ; 21 : 388-390
- [114] Alvarez JA, Marin J, Jover JM, Fernandez R, Fradejas J, Moreno M.
Sensitivity of monoclonal antibodies to carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, alphafetoprotein, carbohydrate antigen 50 and carbohydrate antigen 19-9 in the diagnosis of colorectal adenocarcinoma.
Dis Colon Rectum 1995 ; 38 : 535-542
- [115] Yuceyar S, Erturk S, Dirican A, Cengiz A, Saner H.
The role of acute-phase reactant proteins, carcinoembryonic antigen and CA 19-9 as a marker in the preoperative staging of colorectal cancer: a prospective clinical study.
Int Surg 1996 ; 81 : 136-139
- [116] Ueda T, Shimada E, Urakawa T.
The clinicopathologic features of serum CA 19-9 positive colorectal cancers.
Surg Today 1994 ; 24 : 518-525

- [117] Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM et al.
2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1865-1878
- [118] Yamamoto H
Tumor marker for colorectal cancer
Gan to Kagaku Ryho – 1 Jun 2001
- [119] Diez M, Cerdan FJ, Pollan M, Maestro ML, Ortega MD, Martinez S et al.
Pronostic significance of preoperative serumCA19-9 assay in patients with colorectal carcinoma.
Anticancer Res 1994 ; 14 : 2819-2825
- [120] Filella X, Molina R, Pique JM, Garcia-Valdecasas JC, Grau JJ, Novell F et al.
Use ofCA19-9 in the early detection of recurrences in colorectal cancer: comparison with CEA.
Tumour Biol 1994 ; 15 : 1-6

المستضدات الكربوهيدراتية
وأهمية الوسيم الورمي CA 19-9 في تشخيص الأمراض السرطانية
(دراسة بقسم الكيمياء الإحيائية بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : لالة سومية العلوي نجيب

المزادة في: 03 يوليوز 1984 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الوسمات الورمية – CA 19-9 – المستضدات الكربوهيدراتية – أورام .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: العياشي الشبراوي

أستاذ في الكيمياء الإحيائية

مشرف

السيد: الحسين بلوش

أستاذ مبرز في الكيمياء الإحيائية

السيد: يوسف بامو

أستاذ في الكيمياء الإحيائية

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية

أعضاء

}