

Université ABDERRAHMANE MIRA

Faculté de Médecine de BEJAIA

Cours : 3^{ème} année Médecine

(2023/2024)

Biochimie Clinique

Marqueurs tumoraux sériques

Dr. Benyoussef .C

Introduction

Rappel sur l'oncogénèse

Définition et caractéristiques d'un marqueur tumoral

Nature biochimique des marqueurs tumoraux circulants

Intérêt sémiologique des marqueurs tumoraux

Etudes de quelques marqueurs tumoraux sériques

Introduction

L'exploration et la prise en charge des tumeurs malignes impliquent l'interaction Clinico-Radio-Histo-Biologique

Les examens de biologie consistent à mesurer des marqueurs associés à la présence et l'évolution des tumeurs

L'usage sémiologique de ces marqueurs est limité par : leur libération au cours des affections bénignes ; la capacité des cellules tumorales à modifier son expression en ces marqueurs, et aussi par des contraintes liées à leurs techniques de dosage

Néanmoins, la compréhension de la Biochimie des marqueurs tumoraux permet leur exploitation optimale dans la prise en charge des patients cancéreux

Rappel sur l'Oncogenèse

Bases moléculaires

Cause principale du cancer = Altération génétique somatique acquise

- Agents environnementaux mutagènes

Chimiques : Tabac, médocs (contraceptifs), Alcool, Métaux (Arsenic, Amiante, Nickel), produits synthétiques (Benzopyrène)

Physiques : Radiations ionisantes

Virus : HPV, HBV, EBV

- Altération des gènes de la réparation de l'ADN

Mutations acquises ou constitutionnelles (héréditaires)

- Activation de proto-oncogènes

Gènes normaux qui contrôlent positivement la croissance cellulaire et négativement l'apoptose

Oncogènes : Dérivent de proto-oncogènes mutés ou surexprimés, et déclenchent la transformation et la prolifération cellulaire incontrôlée

Produits d'oncogènes : Facteurs de croissance, Récepteurs d'hormones, protéines de signalisation, Facteurs de transcription...

NB : les Oncogènes peuvent être d'origine virale

- Inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs

Gènes dont les produits **ralentissent le cycle cellulaire ou favorise l'apoptose**

Protéine P53 : Gardienne du génome, en cas de lésions d'ADN, elle arrête le cycle cellulaire et induit l'apoptose (son gène est altéré dans la moitié des cancers humains)

Protéine RB (RétinoBlastome) : Pivot du contrôle du cycle cellulaire, elle empêche la progression du cycle cellulaire (son gène est altéré dans 60% des Kc humains)

- Altération des gènes de l'apoptose

Gènes pro-apoptotiques : BAX, P53

Gènes anti-apoptotique (de survie) : BCL2

Caractéristiques phénotypiques d'une cellule cancéreuse

- **Morphologiques**

Modifications du noyau

Anomalies de mitose

Anisocaryose, Aneuploidie, Multinucléation

Modifications du cytoplasme

Vacuoles cytoplasmiques, Cytoplasme clair, Cytosquelette remanié, Synthèse/Sécrétion de substances inhabituelles (Oncoprotéines, Hormones)

Modifications de la membrane

Microvillosités, Projections, Protéines d'adhésion, Récepteurs, Néo-Antigènes, Perte de l'inhibition de contact

- **Fonctionnelles**

Autonomisation de la cellule (vis-à-vis des signaux extracellulaires)

Dédifférenciation

Echappement à l'apoptose

Capacité illimitée de division (Expression de la Télomérase)

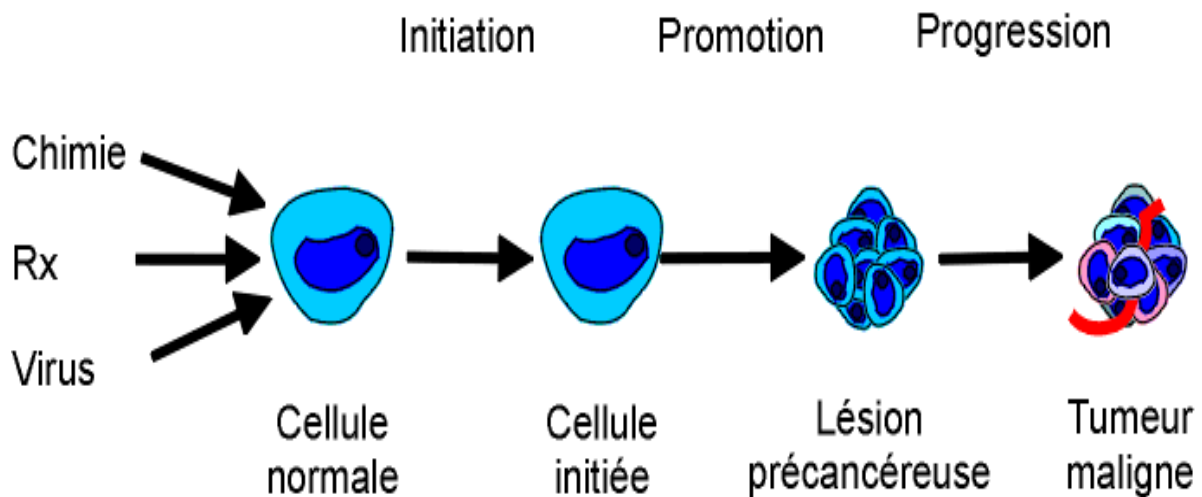
Capacité de se détacher de son environnement et migrer à distance afin de survivre et proliférer dans un autre tissu : Métastases

Angiogenèse continue

Dérégulation du métabolisme énergétique (Glycolyse intense même en aérobie)

Echappement au système immunitaire (faible expression du non soi)

Etapes histologiques et anatomiques de la cancérisation



Initiation :

Accumulation d'altérations (mutations) de l'ADN dans la même cellule → **transformation** d'une cellule unique normale en cellule tumorale

Promotion :

Multiplication **clonale** de la cellule transformée avec échappement au système immunitaire

Processus lent qui peut prendre des années !

Favorisée par des agents promoteurs : cytokines, hormones...

Progression :

Formation d'une tumeur macroscopique = **Néoplasie**

Acquisition de malignité et instabilité génétique plus marquée

Dissémination et métastases :

Croissance tumorale avec réduction de l'adhésivité et perte de l'inhibition de contact

Production d'enzymes protéolytique → destruction de la matrice extracellulaire

Migration par voie sanguine ou lymphatique : Intravasation → circulation → extravasation → formation de nouveaux foyers

Angiogenèse :

Une tumeur ne peut pas survivre au-delà d'une taille de 1 à 2 mm sans **néovascularisation**

Mécanisme : Bourgeonnement vasculaire à partir de vaisseaux pré-existants

Inducteur principal : l'hypoxie

Définition et caractéristiques d'un marqueur tumoral

Un marqueur tumoral est une molécule exprimée par une tumeur ou par l'organisme en réponse à la présence de cette tumeur

Elle est soit libérée dans les fluides de l'organisme où sa concentration peut être mesurée, soit localisée dans le tissu cancéreux (marqueur tissulaire)

Caractéristiques d'un marqueur tumoral idéal :

- Présenter une forte sensibilité/spécificité
- Être d'expression précoce
- Avoir une concentration corrélée à la masse ou à l'évolution de la tumeur
- Facilement mesurable

Un MT unique n'est généralement pas efficace, d'où l'association à d'autres marqueurs ou à d'autres examens

Nature biochimique des marqueurs tumoraux circulants

Glycoprotéines membranaires ou sécrétées

- Mucines : CA-15.3, CA-19.9, CA-125
- Transporteurs : AFP
- Molécules d'adhésion : ACE

Enzymes et dérivés

- PSA
- Enolase Neurospécifique (NSE)
- Phosphatase acide prostatique

Hormones et dérivés

- Calcitonine, HCG, Thyroglobuline, PTH, Chromogranine, Gastrine, GH, Insuline...

Molécule du cytosquelette

- Cyfra-21.1 (Cytokeratin fragment)

Glycosaminoglycanes

- Acide Hyaluronique

Immunoglobulines monoclonales

Marqueurs de la réaction de l'hôte

β -2 Microglobuline, Ferritine, PAL, LDH

Intérêt sémiologique des marqueurs tumoraux

Dépistage

Sujets à risque

- Calcitonine → Cancer médullaire de la thyroïde
- AFP → CHC
- HCG → Choriocarcinome
- PSA → Prostate

Diagnostic

Rarement suffisants seuls

Associés aux signes clinico-radio-histologique = Confirmation

- AFP → Foie, Testicules
- HCG → Placenta, Testicule

- Ig monoclonale → Myélome multiple
- LDH → Testicule
- PSA → Prostate

Pronostic

Concentration corrélée à l'évolution de la tumeur

- ACE → Kc Colorectal, Kc médullaire de la thyroïde
- AFP → Testicule, Foie
- CA-15.3 → Sein
- CA-19.9 → Kc colorectal (si ACE n'est pas exprimé)
- CA-125 → Ovaire
- Calcitonine → CMT
- Cyfra-21.1 → Poumon (non à petites cellules)
- HCG → Placenta, Testicule
- Ig monoclonale → Myélome multiple
- LDH → Testicule, Lymphome
- PSA → Prostate
- Thyroglobuline → Thyroïde

Suivi thérapeutique

Diminution du marqueur = succès thérapeutique

Cinétique de diminution +++ (selon T1/2 du marqueur)

- ACE → Kc Colorectal, CMT, Estomac, Ovaire, Poumon
- AFP → Testicule, Foie
- β -2 Microglobuline → Myélome multiple
- CA-15.3 → Sein
- CA-19.9 → Kc colorectal (si ACE n'est pas exprimé), Pancréas, Ovaire
- CA-125 → Ovaire

- Calcitonine → CMT
- Cyfra-21.1 → Poumon (non à petites cellules)
- HCG → Placenta, Testicule
- Ig monoclonale → Myélome multiple
- LDH → Testicule, Lymphome
- NSE → Poumon (à petites cellules)
- PSA → Prostate
- Thyroglobuline → Thyroïde

Surveillance après traitement (détection des Récidives)

Mesure du marqueur à long terme après sa stabilisation

Ascension du marqueur = Récidive

- ACE → CMT, Sein
- AFP → Testicule, Foie
- CA-15.3 → Sein
- CA-19.9 → Kc colorectal (si ACE n'est pas exprimé), Pancréas, Ovaire
- CA-125 → Ovaire
- Calcitonine → CMT
- HCG → Placenta, Testicule
- Ig monoclonale → Myélome multiple
- LDH → Testicule, Lymphome
- PSA → Prostate
- Thyroglobuline → Thyroïde

Etudes de quelques marqueurs tumoraux sériques

PSA

- Enzyme qui fluidifie le sperme, sécrétée par les cellules glandulaires prostatiques
- Indétectable chez les femmes
- Augmente dans toute affection prostatique en évolution (Prostatite, Adénome, Cancer)
- Dosage à distance de toute manœuvre mécanique touchant la prostate (biopsie, toucher rectale, rapports sexuels...)
- Circule sous formes complexée aux protéines et libre (20% à 40% du PSA total)
- La forme libre est sécrétée exclusivement par un tissu bénin
- Valeur normale : < à 4 UI, si > 10 UI → Cancer
- Rapport PSA-L/ PSA-tot < 20 % → tissu malin

AFP

- Glycoprotéine fœtale sécrétée d'abord par le sac vitellin puis le foie, et sa synthèse est réprimée après la naissance
- Structure et fonctions similaires à l'Albumine
- Augmente dans les cancers hépatiques, testiculaires, tératomes, et dans les hépatopathies bénignes à composante régénérative
- Utilisée aussi dans l'exploration d'anomalies fœtales non cancéreuses (trisomie 21...)

ACE

- Glycoprotéine foetale de surfaces cellulaires impliquée dans la reconnaissance et l'adhésion cellulaire (différentiation des cellules embryonnaires)

- Marqueur de nombreux cancers (colorectal, mammaire, thyroïdien, gastrique, ovarien)
- Augmente aussi dans des situations bénignes : Tabagisme, Cirrhose hépatique, maladies inflammatoires intestinales

CA-15.3

- Mucine membranaire, dont la partie extracellulaire est relarguée dans certains cancers
- Marqueur utilisé dans les adénocarcinomes mammaires
- Augmente aussi dans d'autres cancers (ovaire, foie) et affections bénignes (hépatites chroniques, maladies digestives inflammatoires...)

CA-19.9

- Mucine portant des motifs communs avec l'antigène de groupe sanguin Lewis (les patients Lewis négatifs sont incapable de produire CA-19.9 même en cas de cancers)
- Marqueurs de choix pour les adénocarcinomes pancréatiques
- Utilisé aussi dans les cancers ovariens et colorectaux
- Augmente dans des affections bénignes (pancréatites, cholestases)

CA-125

- Volumineuse mucine exprimée surtout par les cellules de cancers ovariens
- Marqueur de choix pour les cancers ovariens
- Augmente dans d'autres cancers : endomètre, sein, colon
- Augmente aussi dans l'endométriose, fibromes, kystes ovariens, grossesse