

## APPORT DES MARQUEURS TUMORAUX DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE.

H. Racil\*, S. Saad\*, S. Cheikh Rouhou\*, N. Chaouch\*, M. Zarrouk\*, S. Yaalaoui\*\*, Abdellatif Chabbou\*.

\*Service de pneumologie endoscopie, hôpital A. Mami, Ariana, Tunisie. Unité de recherche Oncologie Thoracique-FMT- MESRST-Tunisie.

\*\* Laboratoire d'immunologie, hôpital A. Mami, Ariana, Tunisie.

H. Racil, S. Saad, S. Cheikh Rouhou, N. Chaouch, M. Zarrouk, S. Yaalaoui, A. Chabbou.

H. Racil, S. Saad, S. Cheikh Rouhou, N. Chaouch, M. Zarrouk, S. Yaalaoui, A. Chabbou.

APPORT DES MARQUEURS TUMORAUX DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE.

THE VALUE OF TUMOR MARKERS IN PULMONARY TUBERCULOSIS.

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°05) : 330 - 333

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°05) : 330 - 333

### RÉSUMÉ

**Pré-requis :** En cancérologie bronchique, aucun marqueur tumoral ne remplit les critères de spécificité et de sensibilité suffisants pour être utilisés à titre diagnostique; toutefois, dans un certain nombre de cas, le dosage plasmatique des marqueurs tumoraux permet d'évaluer la réponse au traitement et de dépister les récurrences tumorales infracliniques.

**But :** Qu'en est-il de la place de ces marqueurs tumoraux dans la tuberculose pulmonaire?

**Méthodes :** Pour répondre à cette question, une étude prospective a été menée dans notre service entre 2005 et 2007. Nous avons inclus 40 patients de sexe masculin, présentant une tuberculose pulmonaire confirmée. Avant le début du traitement antituberculeux, un dosage sérique des marqueurs tumoraux suivants: NSE, CA 125, ACE et Cyfra 21.1 a été pratiqué.

**Résultats :** L'âge moyen de nos patients était de 37,12 ans (extrêmes de 17 à 81 ans). Le taux sérique de NSE était élevé dans 91,66 % des cas avec une valeur moyenne de 29,22 µg/l soit 2,24 x la normale. Cette forte sensibilité était largement supérieure à celle des autres marqueurs tumoraux: 55,55 % pour CA125, 28,94 % pour ACE et 7,6 % pour Cyfra 21.1. Par ailleurs l'analyse des taux de NSE en fonction de l'âge, du tabagisme, du délai avant consultation, de l'atteinte unilatérale ou bilatérale du poumon et du délai de la négativation des bacilloscopies n'a pas mis en évidence de différence significative. Alors que l'analyse du taux du CA 125 en fonction des mêmes paramètres était nettement supérieur au cours des atteintes bilatérales (P=0,05).

**Conclusion :** La forte sensibilité du NSE au cours de la tuberculose pulmonaire en dehors de toute pathologie néoplasique pourra constituer une alternative intéressante pour le diagnostic de cette pathologie essentiellement dans ses formes pauci bacillaires.

### SUMMARY

**Background :** In thoracic oncology, no tumor marker has yet shown sufficient sensitivity nor specificity to be useful for lung cancer diagnosis. However, in some cases, monitoring of tumor marker blood levels provides useful evaluation of response to specific treatment and assessment of infraclinical tumor progression.

**Aim :** To determine the value of tumor markers in pulmonary tuberculosis.

**Methods :** A prospective study was conducted in our department during 2 years 2005 through 2007. We included 40 men who presented confirmed pulmonary tuberculosis. Before starting antituberculous chemotherapy, serum assays were practiced for the following tumor markers: NSE, CA 125, ACE and Cyfra 21.1.

**Results :** Mean age was 37,12 years (17-81). The levels of NSE were high in 91,66% of cases with an average value of 29,22 µg/l (2,24 X normal). This highest sensitivity was superior to those of other tumor markers: 55,55% for CA125, 28,94% for ACE and 7,6% for Cyfra 21.1. Analysis of the levels of NSE according to age, tobacco consumption, delay of consultation, type of the pulmonary lesions and negativation delay in smear did not show any significant difference, whereas levels of CA 125 were higher in bilateral lesions (P=0,05).

**Conclusion :** The highest sensitivity of the NSE in pulmonary tuberculosis, with no neoplastic pathology could be interesting for diagnosis of smear negative tuberculosis, with small amounts of bacilli.

### MOTS - CLÉS

tuberculose pulmonaire, marqueurs tumoraux, NSE, CA 125.

### KEY - WORDS

Pulmonary tuberculosis, tumor markers, NSE, CA 125.

### دور الوسمة الورمية في مرض السل الرئوي

الباحثون : راسيل. ه. - سعد. س. - شيخ روهو. س. - شاوش. ن. - زروق. م. - يعلاوي. س. - شابو. أ.

أشتملت دراستنا على 40 مريضاً مصاباً بداء السل أجري لهم قبل بدأ العلاج تقدير الجرعات المصلية للوسمة الورمية التالفة. ظهر 12.5 شخض خفّض مزيجهم 21؛ إتضح أن النسبة المصلية لظهور كانت مرتفعة في 99.66% من الحالات. نستنتج أن الحساسية العالية للظهور أثناء الإصابة بداء السل الرئوي في غياب أي ورم سرطاني تساهم بصفة كبيرة في تشخيص هذه الإصابة.

الكلمات الأساسية : داء السل الرئوي - الوسمة الورمية.

Les marqueurs tumoraux ont été longtemps considérés comme des molécules qui permettaient le diagnostic des cancers par une simple prise de sang. En cancérologie bronchique, aucun marqueur tumoral ne remplit les critères de spécificité et de sensibilité suffisants pour être utilisés à titre diagnostique; toutefois, dans un certain nombre de cas, le dosage plasmatique des marqueurs tumoraux permet d'évaluer la réponse au traitement et de dépister les récurrences tumorales infracliniques [1,2].

Le but de ce travail est d'évaluer l'apport de certains marqueurs tumoraux dans le diagnostic et le pronostic de la tuberculose pulmonaire.

**MATERIELS ET METHODES**

Il s'agit d'une étude prospective réalisée dans notre service entre 2005 et 2007. Nous avons inclus dans cette étude 40 patients, tous de sexe masculin, présentant une tuberculose pulmonaire confirmée soit par l'examen direct des bacilloscopies, soit par culture. Les patients ayant une néoplasie associée ont été exclus de ce travail. Les patients retenus ont eu, avant le début du traitement antituberculeux, un dosage sérique des marqueurs tumoraux suivants: NSE (neurone spécifique émolase), CA 125 (cancer antigen 125), ACE (antigène carcino-embryonnaire) et Cyfra 21.1. Les concentrations en NSE, CA 125, ACE et CYFRA 21.1 ont été déterminées sur automate Access utilisant la technique Elisa. La limite supérieure de la concentration des différents marqueurs est comme suit : NSE (13 µg/l), CA 125 (35 U/ml), ACE (3 ng/ml), Cyfra 21.1 (2,82 ng/ml). Le recueil des données est effectué dans un tableur Excel®. Le logiciel utilisé pour les analyses statistiques est le SPSS version 13.0.

**RESULTATS**

**Les caractéristiques de la population :**

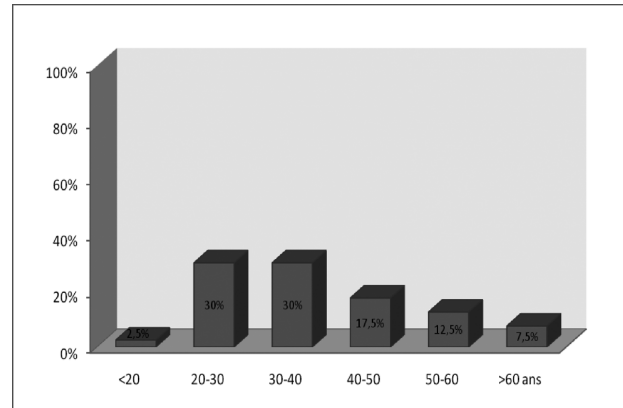
40 patients de sexe masculin ont été inclus dans cette étude. L'âge moyen de nos patients est de 37,12 ± 14,62 ans avec des extrêmes allant de 17 à 81 ans. La répartition des patients selon les groupes d'âge est représentée par la figure 1. Une intoxication tabagique a été retrouvée chez 87,5 % de nos patients avec une moyenne de 19 PA.

Le délai de consultation était souvent tardif avec un délai moyen de 56±42 jours avec des extrêmes de 7 à 180 jours. Tous les patients étaient symptomatiques au moment du diagnostic. Les signes d'imprégnations et la fièvre représentent les principaux symptômes, notés respectivement dans 97,5 et 62,5% des cas (figure 2).

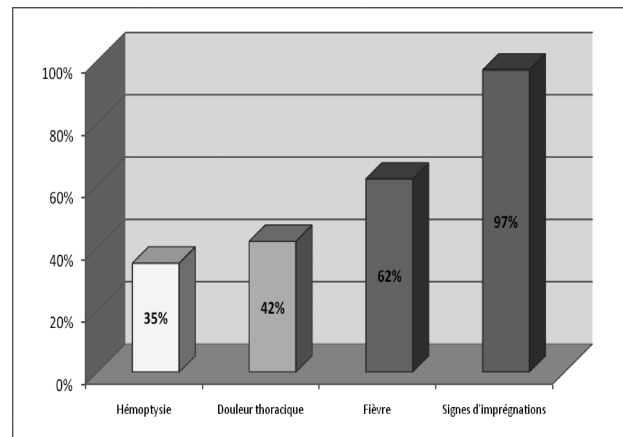
L'examen physique était sans anomalies dans 75% des cas. La confirmation diagnostique a été apportée par les bacilloscopies et les cultures respectivement dans 92,5% et 7,5% des cas. L'analyse des radiographies du thorax a montré une atteinte bilatérale dans 62,5% des cas et unilatérale dans 37,5% des cas. Une atteinte pleurale était associée dans 10% des cas. Une atteinte extrathoracique associée a été notée dans 5% des cas. Le traitement antituberculeux quadruple à base d'isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et de streptomycine ou d'ethambutol a été instauré chez tous les patients avec une négatation

moyenne des BAAR au bout de 41,6 ± 27 jours avec des extrêmes de 10 à 90 jours.

**Figure 1 :** Distribution de la population selon l'âge



**Figure 2 :** Fréquence des signes fonctionnels.



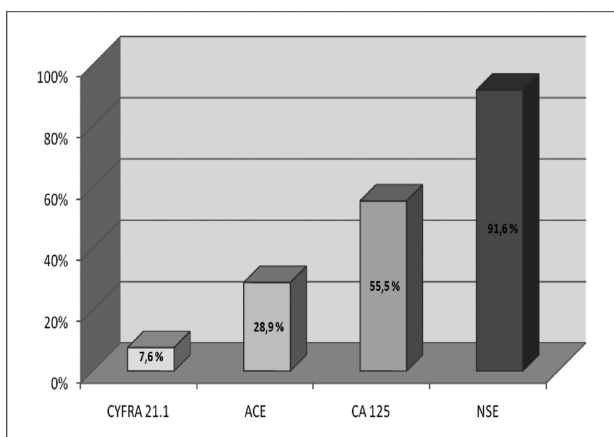
**Etude des marqueurs tumoraux**

Le taux de NSE était élevé dans 91,66 % des cas avec une valeur moyenne de 29,22 µg/l soit 2,24 x la normale. Cette forte sensibilité était largement supérieure à celle des autres marqueurs tumoraux : 55,55 % pour le CA125, 28,94 % pour l'ACE et 7,6 % pour la Cyfra 21.1. (figure 3). Cependant la valeur moyenne de la concentration du CA125 était plus significative par rapport au NSE avec une valeur moyenne de 97,31 U/ml soit 2,78 x la normale (tableau I).

**Tableau 1 :** Sensibilité et valeur moyenne des différents marqueurs tumoraux.

Marqueur tumoraux	Sensibilité (%)	Valeur moyenne	(x normale)
NSE	91,66	29,22	2,24
CA 125	55,55	97,31	2,78
ACE	28,94	4,09	1,36
CYFRA 21.1	7,69	-	-

**Figure 3 :** Sensibilité des différents marqueurs tumoraux



L'analyse des taux de NSE en fonction de l'âge, du tabagisme, du délai avant consultation, de l'atteinte unilatérale ou bilatérale du poumon et du délai de la négativation des bacilloscopies n'a pas mis en évidence de différence significative. Parallèlement l'analyse du délai de négativation en fonction des taux des différents marqueurs tumoraux était non significatif. Par ailleurs nous avons mis en évidence que le taux d'ACE augmente significativement et de façon parallèle avec l'âge ( $P=0,006$ ) et que le taux de CA 125 est beaucoup plus important lorsque l'atteinte pulmonaire est bilatérale ( $P=0,05$ ).

## DISCUSSION

Si la relation entre marqueurs tumoraux et cancer paraît bien établie depuis des décennies et récemment dans le diagnostic différentiel des pleurésies d'origine néoplasique et tuberculeuses [3-5], peu de travaux se sont intéressés à l'étude de l'apport de ces marqueurs au cours de la tuberculose pulmonaire. Ceci peut être expliqué en partie par la complexité des molécules à l'origine des marqueurs tumoraux sériques et la variabilité des situations conduisant à leur hyper expression (amplification génique, surexpression, biosynthèse anormale...) qui sont à l'origine d'une grande variabilité des résultats d'un laboratoire à l'autre rendant difficile, la mise au point d'un étalonnage permettant de réduire les différences considérables des résultats entre techniques [6].

Il existe de multiples causes d'élévation des taux sériques des marqueurs tumoraux, le plus souvent sans lien évident de néoplasie sous jacente et dont le mécanisme physiopathologique reste encore inconnu. Ainsi on a remarqué une élévation des concentrations des marqueurs tumoraux chez les cirrhotiques et chez les patients présentant une diminution du catabolisme hépatique ou rénale [7]. Des concentrations élevées des marqueurs tumoraux s'observent également au cours de certaines pathologies inflammatoires et/ou infectieuses de l'organe considéré notamment au cours de la tuberculose pulmonaire, d'où l'intérêt de cette étude.

Quatre marqueurs tumoraux ont été retenus dans ce travail. Il s'agit de : NSE, ACE, CYFRA 21.1 et CA 125. Notre choix a été justifié par le fait que les 3 premiers représentent les

marqueurs ayant la meilleure sensibilité et spécificité des cancers bronchiques primitifs d'après les recommandations de la société de pneumologie de langue française (NSE dans les cancers à petites cellules, ACE dans les adénocarcinomes pulmonaires et CYFRA 21.1 dans le carcinome épidermoïde) [2]. La sensibilité et la spécificité de ces marqueurs sont reportées dans le tableau II. Concernant le CA 125, sa relation avec certaines formes de tuberculose extrathoracique est plus qu'intéressante surtout dans sa localisation abdomino pelvienne [8,9]. La forte sensibilité de NSE (91,6%) au cours de la tuberculose pulmonaire retrouvée dans notre série en l'absence de toute néoplasie thoracique ou extrathoracique associée constitue un argument de présomption non négligeable dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire dont l'utilité s'avère importante essentiellement pour les formes pauci bacillaires. La confirmation de ceci nécessite d'autres études comparant un groupe de tuberculeux avec un groupe témoin indemne de toute pathologie infectieuse. D'autre part la spécificité de la NSE au cours du cancer à petites cellules est remise en question surtout que dans notre étude 85% des sujets ont un taux de NSE supérieur à  $15 \mu\text{g/l}$ , sachant qu'au dessus de ce taux la spécificité de NSE pour le cancer à petites cellules est de 96 % selon Chatelain et Al [9].

**Tableau 2 :** Sensibilité spécificité des trois marqueurs tumoraux selon SPLF [2].

Marqueur tumoraux	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
NSE	62	88
CYFRA 21.1	66	91
ACE	47	90

Par ailleurs le taux de NSE ne paraît pas être influencé par les différents facteurs étudiés contrairement à celui du CA 125 dont le taux était beaucoup plus élevé au cours des atteintes bilatérales. Ceci permet d'appuyer les résultats de Yilmaz et Al [10] concernant l'importance du CA 125 dans l'appréciation de l'activité de la tuberculose pulmonaire avec une spécificité et sensibilité respectivement de 100% et de 97,5% pour une valeur moyenne de CA 125 > 31 U/ml.

Concernant les deux autres marqueurs tumoraux à savoir l'ACE et le CYFRA 21.1 les résultats obtenus par ce travail n'ont pas souligné l'intérêt de leur dosage au cours de la tuberculose pulmonaire.

## CONCLUSION

Le marqueur tumoral NSE, dosé chez le tuberculeux pulmonaire en dehors de toute néoplasie s'est avéré élevé avec une forte sensibilité. Il pourra constituer une alternative intéressante pour le diagnostic de celle-ci, particulièrement dans les formes pauci bacillaires. Le dosage du CA 125 dans la tuberculose pulmonaire pourrait être utile pour évaluer son activité et la différencier ainsi des séquelles de tuberculose.

**R É F É R E N C E S**

1. Menard O, Dousset B, Jacob C. Le dosage des marqueurs Tumoraux dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire en cancérologie broncho-pulmonaire. *Immunoanal Biol Spec* 1992; 35:23-27.
2. Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandations concernant l'utilisation des marqueurs tumoraux dans la prise en charge des cancers bronchiques primitifs. *Cancérologie Aujourd'hui* 1997; 6:293-307.
3. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, Perez B, Panadero FR. Use of a Panel of Tumor Markers (Carcinoembryonic Antigen, Cancer Antigen 125, Carbohydrate Antigen 15-3, and Cytokeratin 19 Fragments) in Pleural Fluid for the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Effusions. *Chest* 2004; 126:1757-1763.
4. Ghayumi SM, Mehrabi S, Doroudchi M, Ghaderi A. Diagnostic value of tumor markers for differentiating malignant and benign pleural effusions of Iranian patients. *Pathol Oncol Res* 2005; 11:236-241.
5. Villena V, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martín-Escribano P, Ortuño-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J. Diagnostic value of CA 72-4, carcinoembryonic antigen, CA 15-3, and CA 19-9 assay in pleural fluid. A study of 207 patients. *Cancer* 1996; 78:736-740.
6. Pichon MF. Rôle des marqueurs tumoraux dans le comportement biologique de tumeurs solides. *Imm Biol Spec* 2004; 19:241-249.
7. Pichon MF, Eche N, Basuyau JP, Riedinger JM. Surveillance biologique en cancérologie : problèmes rencontrés avec les dosages de marqueurs tumoraux. *Imm Biol Spec* 2007; 22:34-40.
8. Thakur V, Mukherjee U, Kumar K. Elevated serum cancer antigen 125 levels in advanced abdominal tuberculosis. *Med Oncol* 2001; 18:289-291.
9. Çorapçıoğlu F, Güvenç BH, Sarper N, Aydoğan A, Akansel G, Arısoy ES. Peritoneal tuberculosis with elevated serum CA 125 level mimicking advanced ovarian carcinoma in an adolescent. *Turk J Pediatr* 2006 ; 48:69-72.
10. Yılmaz A, Ece F, Bayramgürler B, Akkaya E, Baran R. The value of Ca 125 in the evaluation of tuberculosis activity. *Respir Med* 2001; 95:666-669.