

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

ANNEE: 2013

THESE N°: 56

CANCER DE LA PROSTATE
ACTUALITE DANS LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Hajar RAHAL

Née le 15 Octobre 1988 à MEDINE (ARABIE SAOUDITE)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Cancer de la prostate – Dépistage – PSA – Nouveaux bio-marqueurs.

JURY

Mr. A. AMEUR

Professeur d'Urologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



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



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek 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
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen par intérim : Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1.

Mai et Octobre 1981

2.	Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
3.	Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

4.	Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
5.	Pr. BENSOUHA Mohamed	Anatomie
6.	Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
7.	Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI	Physiologie

Novembre 1983

8.	Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
9.	Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

10.	Pr. BOUCETTA Mohamed*	Neurochirurgie
11.	Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie

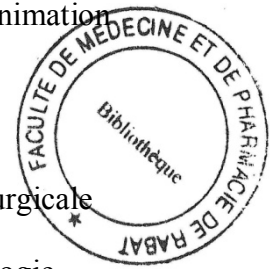
12. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
13. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
14. Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

15. Pr. BENJELLOUN Halima
16. Pr. BENSaid Younes
17. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
18. Pr. IRAQI Ghali
- 19.

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-ptisiologie



Janvier, Février et Décembre 1987

20. Pr. AJANA Ali
21. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
22. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
23. Pr. EL HAITEM Naïma
24. Pr. EL YAACOUBI Moradh
25. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
26. Pr. LACHKAR Hassan
27. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Pneumo-ptisiologie
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

28. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
29. Pr. DAFIRI Rachida
30. Pr. HERMAS Mohamed
31. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

32. Pr. ADNAOUI Mohamed
33. Pr. AOUNI Mohamed
34. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
35. Pr. CHAD Bouziane
36. Pr. CHKOFF Rachid
37. Pr. HACHIM Mohammed*
38. Pr. KHARBACH Aïcha
39. Pr. MANSOURI Fatima
40. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
41. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

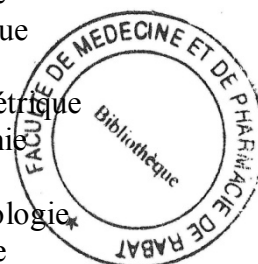
Février Avril Juillet et Décembre 1991

42. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
43. Pr. AZZOUZI Abderrahim
44. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
45. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
46. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie

47. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
48. Pr. BENSOUDA Yahia
49. Pr. BERRAHO Amina
50. Pr. BEZZAD Rachid
51. Pr. CHABRAOUI Layachi
52. Pr. CHERRAH Yahia
53. Pr. CHOKAIRI Omar
54. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
55. Pr. KHATTAB Mohamed
56. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
57. Pr. TAOUFIK Jamal

Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique



Décembre 1992

58. Pr. AHALLAT Mohamed
59. Pr. BENSOUDA Adil
60. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
61. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
62. Pr. CHRAIBI Chafiq
63. Pr. DAOUDI Rajae
64. Pr. DEHAYNI Mohamed*
65. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
66. Pr. FELLAT Rokaya
67. Pr. GHAFIR Driss*
68. Pr. JIDDANE Mohamed
69. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
70. Pr. TAGHY Ahmed
71. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

72. Pr. AGNAOU Lahcen
73. Pr. BENCHERIFA Fatiha
74. Pr. BENJAAFAR Noureddine
75. Pr. BENJELLOUN Samir
76. Pr. BEN RAIS Nozha
77. Pr. CAOUI Malika
78. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
79. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
80. Pr. EL AOUAD Rajae
81. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
82. Pr. EL HASSANI My Rachid
83. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
84. Pr. ERROUGANI Abdelkader
85. Pr. ESSAKALI Malika
86. Pr. ETTAYEBI Fouad

Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique

87. Pr. HADRI Larbi*
88. Pr. HASSAM Badredine
89. Pr. IFRINE Lahssan
90. Pr. JELTHI Ahmed
91. Pr. MAHFOUD Mustapha
92. Pr. MOUDENE Ahmed*
93. Pr. OULBACHA Said
94. Pr. RHRAB Brahim
95. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 96.

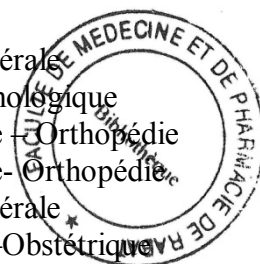
Mars 1994

97. Pr. ABBAR Mohamed*
98. Pr. ABDELHAK M'barek
99. Pr. BELAIDI Halima
100. Pr. BRAHMI Rida Slimane
101. Pr. BENTAHILA Abdelali
102. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
103. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
104. Pr. CHAMI Ilham
105. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
106. Pr. EL ABBADI Najia
107. Pr. HANINE Ahmed*
108. Pr. JALIL Abdelouahed
109. Pr. LAKHDAR Amina
110. Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

111. Pr. ABOUQUAL Redouane
112. Pr. AMRAOUI Mohamed
113. Pr. BAIDADA Abdelaziz
114. Pr. BARGACH Samir
115. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
116. Pr. CHAARI Jilali*
117. Pr. DIMOU M'barek*
118. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
119. Pr. EL MESNAOUI Abbas
120. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
121. Pr. FERHATI Driss
122. Pr. HASSOUNI Fadil
123. Pr. HDA Abdelhamid*
124. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
125. Pr. IBRAHIMY Wafaa
126. Pr. MANSOURI Aziz

Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie – Obstétrique
 Dermatologie



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

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie

127. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
128. Pr. SEFIANI Abdelaziz
129. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

130. Pr. AMIL Touriya*
131. Pr. BELKACEM Rachid
132. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
133. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
134. Pr. GAOUZI Ahmed
135. Pr. MAHFOUDI M'barek*
136. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
137. Pr. MOHAMMADI Mohamed
138. Pr. MOULINE Soumaya
139. Pr. OUADGHIRI Mohamed
140. Pr. OUZEDDOUN Naima
141. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

142. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
143. Pr. BEN AMAR Abdesselem
144. Pr. BEN SLIMANE Lounis
145. Pr. BIROUK Nazha
146. Pr. CHAOUIR Souad*
147. Pr. DERRAZ Said
148. Pr. ERREIMI Naima
149. Pr. FELLAT Nadia
150. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
151. Pr. HAIMEUR Charki*
152. Pr. KADDOURI Noureddine
153. Pr. KOUTANI Abdellatif
154. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
155. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
156. Pr. NAZI M'barek*
157. Pr. OUAHABI Hamid*
158. Pr. TAOUFIQ Jallal
159. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

160. Pr. AFIFI RAJAA
161. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
162. Pr. ALOUANE Mohammed*
163. Pr. BENOMAR ALI
164. Pr. BOUGTAB Abdesslam
165. Pr. ER RIHANI Hassan

Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale



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

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

166. Pr. EZZAITOUNI Fatima
167. Pr. LAZRAK Khalid *

Novembre 1998

168. Pr. BENKIRANE Majid*
169. Pr. KHATOURI ALI*
170. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

171. Pr. ABID Ahmed*
172. Pr. AIT OUMAR Hassan
173. Pr. BENCHERIF My Zahid
174. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
175. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
176. Pr. CHAOUI Zineb
177. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
178. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
179. Pr. EL FTOUH Mustapha
180. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
181. Pr. EL OTMANY Azzedine
182. Pr. HAMMANI Lahcen
183. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
184. Pr. ISMAILI Hassane*
185. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
186. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
187. Pr. TACHINANTE Rajae
188. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

189. Pr. AIDI Saadia
190. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
191. Pr. AJANA Fatima Zohra
192. Pr. BENAMR Said
193. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
194. Pr. CHERTI Mohammed
195. Pr. ECH-CHEIF EL KETTANI Selma
196. Pr. EL HASSANI Amine
197. Pr. EL IDGHIRI Hassan
198. Pr. EL KHADER Khalid
199. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
200. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
201. Pr. HSSAIDA Rachid*
202. Pr. LAHLOU Abdou
203. Pr. MAFTAH Mohamed*

Néphrologie
Traumatologie Orthopédie

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique



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

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie

- 204. Pr. MAHASSINI Najat
- 205. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 206. Pr. NASSIH Mohamed*
- 207. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Décembre 2001

- 208. Pr. ABABOU Adil
- 209. Pr. BALKHI Hicham*
- 210. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 211. Pr. BENABDELJIL Maria
- 212. Pr. BENAMAR Loubna
- 213. Pr. BENAMOR Jouda
- 214. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 215. Pr. BENNANI Rajae
- 216. Pr. BENOUACHANE Thami
- 217. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 218. Pr. BERRADA Rachid
- 219. Pr. BEZZA Ahmed*
- 220. Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med Larbi
- 221. Pr. BOUHOUC Rachida
- 222. Pr. BOUMDIN El Hassane*
- 223. Pr. CHAT Latifa
- 224. Pr. CHELLAOUI Mounia
- 225. Pr. DAALI Mustapha*
- 226. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
- 227. Pr. EL HAJOUJI Ghziel Samira
- 228. Pr. EL HIJRI Ahmed
- 229. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
- 230. Pr. EL MADHI Tarik
- 231. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
- 232. Pr. EL OUNANI Mohamed
- 233. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
- 234. Pr. ETTAIR Said
- 235. Pr. GAZZAZ Miloudi*
- 236. Pr. GOURINDA Hassan
- 237. Pr. HRORA Abdelmalek
- 238. Pr. KABBAJ Saad
- 239. Pr. KABIRI EL Hassane*
- 240. Pr. LAMRANI Moulay Omar
- 241. Pr. LEKEHAL Brahim
- 242. Pr. MAHASSIN Fattouma*
- 243. Pr. MEDARHRI Jalil
- 244. Pr. MIKDAME Mohammed*
- 245. Pr. MOHSINE Raouf

Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie



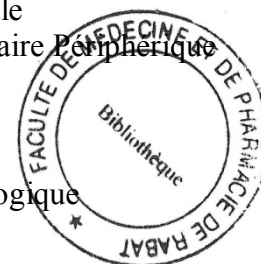
Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-ptisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 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

246. Pr. NOUINI Yassine
 247. Pr. SABBAH Farid
 248. Pr. SEFIANI Yasser
 249. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

250. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 251. Pr. AMEUR Ahmed *
 252. Pr. AMRI Rachida
 253. Pr. AOURARH Aziz*
 254. Pr. BAMOU Youssef *
 255. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 256. Pr. BENBOUAZZA Karima
 257. Pr. BENZEKRI Laila
 258. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 259. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 260. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 261. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 262. Pr. CHKIRATE Bouchra
 263. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 264. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 265. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 266. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 267. Pr. EL MANSARI Omar*
 268. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 269. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 270. Pr. HADDOUR Leila
 271. Pr. HAJJI Zakia
 272. Pr. IKEN Ali
 273. Pr. ISMAEL Farid
 274. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 275. Pr. KRIOUILE Yamina
 276. Pr. LAGHMARI Mina
 277. Pr. MABROUK Hfid*
 278. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 279. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 280. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 281. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 282. Pr. OUJILAL Abdelilah
 283. Pr. RACHID Khalid *
 284. Pr. RAISS Mohamed
 285. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 286. Pr. RHOU Hakima
 287. Pr. SIAH Samir *

Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire
 Pédiatrie



Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 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
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation

288. Pr. THIMOU Amal
289. Pr. ZENTAR Aziz*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

290. Pr. ABDELLAH El Hassan
291. Pr. AMRANI Mariam
292. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
293. Pr. BENKIRANE Ahmed*
294. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
295. Pr. BOULAADAS Malik
296. Pr. BOURAZZA Ahmed*
297. Pr. CHAGAR Belkacem*
298. Pr. CHERRADI Nadia
299. Pr. EL FENNI Jamal*
300. Pr. EL HANCHI ZAKI
301. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
302. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
303. Pr. HACHI Hafid
304. Pr. JABOUIRIK Fatima
305. Pr. KARMANE Abdelouahed
306. Pr. KHABOUZE Samira
307. Pr. KHARMAZ Mohamed
308. Pr. LEZREK Mohammed*
309. Pr. MOUGHIL Said
310. Pr. SASSENOU ISMAIL*
311. Pr. TARIB Abdelilah*
312. Pr. TIJAMI Fouad
313. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

314. Pr. ABBASSI Abdellah
315. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
316. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
317. Pr. ALLALI Fadoua
318. Pr. AMAZOUZI Abdellah
319. Pr. AZIZ Noureddine*
320. Pr. BAHIRI Rachid
321. Pr. BARKAT Amina
322. Pr. BENHALIMA Hanane
323. Pr. BENHARBIT Mohamed
324. Pr. BENYASS Aatif
325. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
326. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed

Pédiatrie
Chirurgie Générale



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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie

327. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
328. Pr. EL HAMZAoui Sakina
329. Pr. HAJJI Leila
330. Pr. HESSISSEN Leila
331. Pr. JIDAL Mohamed*
332. Pr. KARIM Abdelouahed
333. Pr. KENDOSSI Mohamed*
334. Pr. LAAROUSSI Mohamed
335. Pr. LYAGOUBI Mohammed
336. Pr. NIAMANE Radouane*
337. Pr. RAGALA Abdelhak
338. Pr. SBIHI Souad
339. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
340. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
425. Pr. AKJOUJ Said*
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
428. Pr. BENCHEIKH Razika
429. Pr. BIYI Abdelhamid*
430. Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
432. Pr. CHEIKHAoui Younes
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
434. Pr. DOGHMI Nawal
435. Pr. ESSAMRI Wafaa
436. Pr. FELLAT Ibtissam
437. Pr. FAROUDY Mamoun
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
439. Pr. HARMOUCHE Hicham
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
442. Pr. JROUNDI Laila
443. Pr. KARMOUNI Tariq
444. Pr. KILI Amina
445. Pr. KISRA Hassan
446. Pr. KISRA Mounir
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
450. Pr. MANSOURI Hamid*
451. Pr. NAZIH Naoual
452. Pr. OUANASS Abderrazzak

Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique



Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L.
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Médecine Interne
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L.
Psychiatrie

453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458.
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima

Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie

494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib *
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Décembre 2008

- Pr TAHIRI My El Hassan*
 Pr ZOUBIR Mohamed*

Mars 2009

- Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie



Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie

Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
 Pr. Mounir ER-RAJI
 Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
 Pr. Ahmed JAHID
 Pr. ABOUELALAA Khalil*

Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique



Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie Orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation

Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. RAISSOUNI Maha*
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. BENCHEBBA Drissi*

Anesthésie Réanimation
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Psychiatrie
 Psychiatrie
 Pneumophtisiologie
 Traumatologie Orthopédique



ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

I. PROFESSEURS

- | | |
|--|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootechnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biotechnologie |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed} | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

** Enseignants Militaires*

Dédicaces





A Mes très chers parents

Aucune dédicace ne saurait traduire la profondeur des sentiments d'affection, d'estime et de respect envers vous.

Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué

Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fière de moi, et que je réalise l'un de vos rêves

J'espère être la fille que vous aviez voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que vous auriez souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Pharmacie je le porterai fièrement et je vous le dédie tout particulièrement.

Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé, longue vie et vous garder à mes côtés le plus longtemps possible





A mes très chères frères Abderazzak, Abderahim et Saad.

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.

Que Dieu vous protège et vous accorde un brillant avenir avec une vie pleine de joie, de bonheur et succès.

A ma très chère sœur Sara

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour toi.

Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mon chère mari Mohammed

Ton soutien, ta gentillesse et ta compréhension sont sans égale,

Que Dieu nous garde unis pour toujours.





A mon grand-père JEBARI Mohammed

Je ne trouve pas les lettres pour vous exprimer tout ce que je ressens envers vous. Vous avez toujours été à mes côtés, votre amour et votre confiance en moi m'ont poussé vers l'avant et j'espère être à la hauteur de vos espérances.

Que Dieu le tout puissant vous protège et vous procure longue vie.

A ma grande mère JEBARI Zohra

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées.

Je vous dédie ce travail et vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Que Dieu prolonge votre vie

A la mémoire de mes grands parents

RAHAL Abderazzak et RAHAL Amina

Vous serez toujours parmi nous.

Ni la mort ni le temps vous ferons oublier

Que Dieu vous accorde sa grâce et sa miséricorde





A ma très chère cousine

Guerchali Chaymaa

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi une sœur.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous les membres de ma famille

Vous avez toujours fait la preuve d'attachement, des incérité, et de considération envers ma personne.

Je voudrais pouvoir vous apporter ici la chaleur de mon affection et de mon amour.

Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étaient pour moi une source de courage, de conscience et de patience.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer longue vie.





A tous les membres de la famille EL YAZAMI ADLI

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect
le plus profond et mon affection la plus sincère.*

Avec tous mes vœux de bonheur et santé

*A tous mes maîtres, professeurs de la faculté de
Médecine et de Pharmacie de Rabat.*

A tous ceux qui me sont chers





A mes chères amies

Habiba et Chaimae

J'aurais toujours à l'esprit le souvenir des agréables années qu'on a mené à trois, avec les inoubliables moments de joie et de tristesse qu'on savait adroitement éluder en s'épaulant mutuellement.

Puisse Dieu vous protéger et nous laisser unies et solidaires à jamais.

A tous mes amies:

Mes merveilleuses amies, toujours compréhensives attentionnés et de bonne humeur.

Je vous offre ce travail en souvenir du bon vieux temps qu'on a passé ensemble.

Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours

Puisse Dieu vous procure, bonheur, succès et prospérité.





A tous mes collègues,

*Je vous remercie pour votre soutien tout le long de ces années de travail
et pour les moments passés de joie ou de tristesse toujours on a été épaulés l'un
à l'autre.*

A tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain
et d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.*

A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail.



Remerciements





A notre maître et président de thèse:

Monsieur Ahmed Ameer.

Professeur d'Urologie

En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur.

Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.





A notre maître et rapporteur de thèse

Madame Saida Tellal

Professeur de Biochimie

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

Nous avons eu le grand plaisir d'avoir trouvé auprès de vous la conseillère en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.

Nous tenons à vous adresser nos plus vifs remerciements pour nous avoir suggéré ce sujet très passionnant.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, chère Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.





A notre maître et juge de thèse

Madame Nezha Messaoudi.

Professeur d'Hématologie Clinique

C'est un réel plaisir et un honneur pour nous de vous compter parmi les membres de ce jury de thèse.

En dépit de vos nombreuses occupations vous avez accepté de venir juger ce travail.

Veillez trouver, cher maître, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.





A notre maître et juge de thèse

Madame Sakina El Hamzaoui.

Professeur de Microbiologie

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury.

Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Veuillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond respect et de notre considération.



*Liste des
illustrations*

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Rapports anatomiques de la prostate. Plan sagittal	8
Figure 2. Coupe frontale de la prostate	9
Figure 3. Les quarts zones de McNeal	10
Figure 4. Coupe coronale permettant de montrer l'anatomie zonale de la prostate	11
Figure 5. Structure des pré-pro-PSA, pro-PSA et PSA	32
Figure 6. Schéma récapitulatif des formes moléculaires du PSA	34
Figure 7. Composition du PSA-T et du PSA-L.....	35
Figure 8. Biopsie échoguidée par voie rectale.	47
Figure 9. Aspect histologique du cancer de prostate de grade de Gleason 1 à 5	53
Figure 10. Structure des formes moléculaires du PSA-L	57
Figure 11. Modèle de synthèse du PSA dans les tissus sains et pathologiques, d'après Balk et al.	59
Figure 12. Courbe de ROC de détection du cancer de prostate comparant les différents paramètres pour un PSA compris entre 1,8 et 8 ng/ml	69
Figure 13. Pourcentage de biopsies positives en fonction de l'index phi	70
Figure 14. Différents exons du gène PCA3	80
Figure 15. Test ProgenSA PCA3	85
Figure 16. Proportion de biopsies positives en fonction du score PCA3	89
Figure 17. Courbe de ROC comparant les différents paramètres: PSA seul, score PCA3, et la combinaison de PSA et le score PCA3	90
Figure 18. Pourcentage de biopsies positives en fonction du score PCA3 chez des patients ayant eu une première série ou deux séries de biopsies négatives	92
Figure 19. Algorithme d'utilisation de PCA3 en seconde intention pour le diagnostic de cancer de la prostate	95
Figure 20. Fusion des gènes TMPRSS2 et ERG	97
Figure 21. Activation d'ERG par la fusion avec TMPRSS2	98
Figure 22. Transformation maligne de la cellule prostatique sous l'effet du réappariement du gène TMPRSS2 avec l'oncogène ERG	98

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Performances du toucher rectal et du dosage de PSA pour le dépistage du cancer de la prostate	27
Tableau 2 : Taux de prévalence des cancers de la prostate chez les hommes ayant une concentration initiale de PSA normale ($\leq 4,0$ ng/ml)	30
Tableau 3. Principales caractéristiques et résultats des études PLCO et ERSPC	39
Tableau 4. Valeurs de référence selon l'âge	40
Tableau 5. Spécificité du PSA-T, cPSA, PSA L/T, c/PSA-T, et cPSAD pour une sensibilité de 95 %	41
Tableau 6. Spécificité du rapport PSA L/T, selon la sensibilité et la tranche de PSA-T étudiée	44
Tableau 7. Indications des biopsies prostatiques en fonction des taux de PSA-T et PSA du rapport L/T (toucher rectal non suspect)	46
Tableau 8. Classification histologique de Gleason	53
Tableau 9. Sensibilité et spécificité comparées du pPSA, PSA-L et cPSA, dans différentes tranches de PSA-T	64
Tableau 10. Sensibilité et spécificité des valeurs seuil du phi	67
Tableau 11. Performance de PSA, du pourcentage de PSA-L et du phi pour une sensibilité de 90%	70
Tableau 12. Performance de PSA, du pourcentage de PSA-L et du phi pour une sensibilité de 80%	71
Tableau 13. Résumé des études évaluant le % (-2) proPSA et l'index phi	72
Tableau 14. Evaluation diagnostique du test urinaire PCA3 dans cinq études	87
Tableau 15. Evaluation diagnostique du test urinaire PCA3 chez des patients ayant eu au moins une série de biopsies négatives	92
Tableau 16. Principales publications ayant mis en évidence la fusion de gènes TMRSS2-ERG	101
Tableau 17. Fusion TMRSS2-ERG et facteurs pronostiques	104

LISTE DES ABREVIATIONS

AMACR	: Alpha méthylacyl CoA racemase
API	: Alpha-1-macroglobuline
AR	: Récepteur des androgènes
AUC	: Aire sous la courbe
BPSA	: Benign PSA
CAG	: Cytosine adénine guanine
CaP	: Cancer de la prostate
COPA	: Cancer outlier profile analysis
cPSA	: Antigène spécifique de la prostate complexé
cPSAD	: Densité du cPSA
DD3	: Differential display 3
EPCA-2	: Early prostate cancer antigen-2
ERSPC	: European randomized study of screening for prostate cancer
FISH	: Fluorescence in situ hybridization
GGC	: Guanine guanine cytosine
HAMA	: Anticorps humains antisouris
HBP	: Hypertrophie bénigne de la prostate
HGPIN	: Néoplasie intra-épithéliale de haut grade
hK2	: Kallikreine humaine 2
HPA	: Hybridization protection assay
IGF	: Insulin growth factor
IGFBP	: Insulin growth factor binding protéine
iPSA	: PSA intact
MMLV	: Virus de la leucémie murine de moloney
NASBA	: Nucleic acid sequence-based amplification

nPSA	: Nicked PSA
PCA3	: Prostate cancer gène 3
PCPT	: Prostate cancer prevention trial
PLCO	: Prostate lung colorectal and ovarian screening trial
pPSA	: proPSA
PSA	: Antigène spécifique de la prostate
PSA L/T	: PSA libre/ total
PSA-A2M	: PSA lié à l'alpha-2- macroglobuline
PSA-ACT	: PSA lié à l'alpha 1- antichymotrypsine
PSA-API	: PSA lié à l'alpha protéase
PSAD	: Densité de l'antigène spécifique de la prostate
PSA-L	: Antigène spécifique de la prostate libre
PSA-T	: Antigène spécifique de la prostate total
PSA-TZ	: Densité du PSA de la zone de transition
PSAV	: Vitesse de l'antigène spécifique de la prostate
RCRC	: Registre du cancer de la grande région de casablanca
RLU	: Unités relatives de lumière
ROC	: Receiver operating characteristic
RT-PCR	: Reverse transcription polymerase chain reaction
Se	: Sensibilité
SERM	: Selective estrogen receptor modulator
Sp	: Spécificité
TMA	: Transcription-mediated amplification
TR	: Toucher rectal
UICC	: Union for international cancer control
VPN	: Valeur prédictive négative
VPP	: Valeur prédictive positive



Sommaire



Introduction	1
Chapitre I: Cancer de la prostate	4
I. Définition	5
II. Etiologies	6
III. Anatomie	7
III.1. Description	7
III.2. Anatomie zonale	9
III.3. Vascularisation	11
III.4. Innervation	12
III.5. Anatomie pathologique	13
IV. Physiologie et physiopathologie de la prostate	14
IV.1. Physiologie normale	14
IV.2. Physiopathologie du Cancer de la Prostate	15
V. Epidémiologie	17
V.1. Incidence	17
V.2. Mortalité	17
V.3. Facteurs de risque du cancer de la prostate	18
V.3.1. Facteurs familiaux et hérédité	18
V.3.2. Âge en tant que facteur de risque	19
V.3.3. Facteur de risque ethnique	19
V.3.4. Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance	19
V.3.5. Facteurs environnementaux: alimentation et autres facteurs	21
Chapitre II : Dépistage et diagnostic du cancer de la prostate	23
I. Outils de dépistage	25
I.1. Toucher rectal	25
I.2. Echographie prostatique endorectale	26
I.3. Antigène spécifique de la prostate	27
I.3.1. Données générales: nature, origine et rôle physiologique du PSA	28
I.3.2. Valeur physiologique et seuil de décision du PSA	28

I.3.3. Facteurs de variation	30
I.3.4. Formes moléculaires du PSA	31
I.3.4. 1. Biosynthèse du PSA et de ses dérivés	31
I.3.4. 2. Les formes liées du PSA.....	33
I.3.4. 3. Les formes libres du PSA	33
I.3.4. 4. Répartition des formes moléculaires du PSA dans le serum	35
I.3.5. Dosage du PSA	35
I.3. 6.Modalités optimales du dépistage.....	37
I.3. 7. Polémique sur le dépistage du CaP.....	37
I.3. 8. Optimisation des performances du PSA	40
I.3. 8.1. Pondération du PSA.....	40
I.3. 8.2. Antigène spécifique de la prostate complexé.....	40
I.3. 8.3. Densité PSA	42
I.3. 8.4. Densité du PSA de la zone de transition (PSAD-ZT)	42
I.3. 8.5. Vitesse du PSA	43
I.3. 8.6. Rapport PSAlibre/PSAtotal.....	43
II. Biopsie Prostatique	45
II.1. Indications de la biopsie prostatique.....	45
II.2. Modalités de réalisation de biopsie prostatique.....	46
II.3. Technique	46
II.4. Incidents et complications de la biopsie prostatique.....	48
II.5. Classification TNM du cancer de la prostate	49
II.6. Score de Gleason	52
Chapitre III: Nouveaux bio-marqueurs du cancer de la prostate	54
I. Bio-marqueurs sériques	56
I.1. Pro PSA	56
I.1.1. Définition et formes tronquées du proPSA	56
I.1.2. ProPSA et cancer prostatique : Mécanisme	57
I.1.3. Techniques de dosage du pPSA.....	59

I.1.4. Impact du proPSA et ses formes tronquées sur la détection du cancer de la prostate	62
I.1.4.1. ProPSA.....	62
I.1.4.2. Formes tronquées du proPSA.....	64
a.(-2) proPSA et index phi	64
b. (-5) et (-7) proPSA	73
I.1.5. Autres implications potentielles du proPSA	73
I.2. Alpha-méthylacyl-CoA racémase	74
I.2.1. Découverte de l'AMACR/P504S	74
I.2.2. AMACR/P504S	75
I.2.3. Auto-anticorps anti-AMACR	76
I.3. Early Prostate Cancer Antigen-2	77
II. Bio-marqueurs urinaires	79
II.1. Test PCA3	79
II.1.1. Gène PCA3.....	79
II.1.2. Expression tissulaire de PCA3	81
II.1.3. Mesure d'expression du PCA3.....	81
II.1.3.1 Protocole général.....	82
II.1.3.2. Méthodes d'amplification.....	83
II.1.4. Intérêt diagnostique du score PCA3	86
II.1.4.1. Evaluation du score PCA3 chez des patients tout-venants candidats à des biopsies prostatiques :	86
II.1.4.2. Evaluation du score PCA3 chez les patients ayant une première série de biopsies négatives	91
II.1.5. Intérêt pronostique.....	93
II.2. Genèse de fusion.....	95
II.2. 1. Circonstances de découverte.....	99
II.2. 2. Types et fréquence des gènes de fusion dans les cancers de la prostate.....	99
II.2. 3. Mise en évidence	100
II.2. 4. Intérêt diagnostique	102

II.2. 5. Intérêt pronostique	103
II.2. 6. Gènes de fusion et caractéristiques phénotypiques	105
II.3. Alpha-méthylacyl-CoA racémase	106
III. Autres bio-marqueurs	107
III.1. Kallikreine Humaine 2	107
III.2. Sarcosine	108
III.3. Hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeurs.....	109
Conclusion	110
Résumé	
Annexe	
Bibliographie	



Introduction



Actuellement, le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme [1], Il touche essentiellement les sujets âgés, il est exceptionnel avant 50 ans (0,3 %) et 45% des cas sont diagnostiqués après 75 ans [2]. C'est un véritable problème de santé publique à cause de son incidence et de sa mortalité élevées. Il représente la deuxième cause de décès par cancer après le cancer Bronchopulmonaire [1]. Son incidence a fortement augmenté ces dernières années, notamment du fait de la très large diffusion du dosage sérique de l'antigène spécifique de la prostate (PSA).

La détection précoce du CaP constitue un véritable challenge visant à réduire sa morbidité et sa mortalité. Les moyens de dépistage, le toucher rectal (TR) et l'échographie abdominopelvienne, restent insuffisants. Depuis sa découverte en 1979, le PSA a vu son utilisation se préciser dans la prise en charge du CaP et il devient indispensable à sa gestion comme étant un outil de diagnostic performant à un stade précoce potentiellement curable [1].

Néanmoins, c'est un marqueur spécifique de la prostate, mais non du CaP; l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), les infections ou encore les inflammations peuvent être responsables d'une augmentation de ce paramètre. Il en résulte donc, une faible spécificité, en particulier, dans une zone dite grise d'incertitude maximale comprise entre 4 et 10 ng/ml, avec deux inconvénients majeurs, le premier correspond à l'induction d'un certain nombre de biopsies prostatiques qui se révèlent finalement négatives ; Le deuxième est le «surdiagnostic» aboutissant à un « surtraitement » de cancers prostatiques qui n'ont pas de potentiel évolutif.

Ainsi, il est apparu nécessaire de développer de nouveaux bio-marqueurs sériques (ProPSA et EPCA-2) ou urinaires (PCA3, Gènes de fusion et AMACR) aux performances supérieures qui, par une meilleure spécificité, pourraient distinguer les patients ayant un cancer de ceux qui n'en ont pas, diminuer le nombre de biopsies réalisées inutilement, ou même d'identifier précisément les patients qui ont un CaP évolutif.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant de discuter de l'intérêt potentiel de ces nouveaux bio-marqueurs dans le CaP. Ce travail sera scindé en trois chapitres :

- Cancer de la prostate.
- Dépistage et diagnostic du cancer de la prostate.
- Nouveaux bio-marqueurs du cancer de la prostate.

*Chapitre I:
Cancer de la prostate*

I. Définition

Le CaP est un adénocarcinome de type acineux [3], il est unique parmi les tumeurs solides puisqu'il existe sous deux formes : une forme latente ou histologique, qui peut être identifiée chez 30 % des hommes de plus de 50 ans et 60 à 70 % des hommes de plus de 80 ans, et une forme clinique évidente qui affecte approximativement un homme sur 9 dans les pays développés [4].

Il se développe à partir d'une cellule normale, qui se transforme et se multiplie de façon anarchique formant une masse appelée tumeur. La tumeur est d'abord limitée à la prostate, avec le temps, elle grossit et peut s'étendre au-delà de la capsule prostatique, enveloppe qui sépare la prostate des tissus voisins [5].

Des cellules cancéreuses peuvent ensuite se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux sanguins ou lymphatiques pour aller envahir d'autres parties du corps:

- les ganglions lymphatiques situés à proximité de la prostate ;
- les os et, plus tardivement, le foie et les poumons. Les nouvelles tumeurs qui se forment alors s'appellent des métastases.

La maladie évolue souvent lentement, sur plusieurs années.

II. Etiologies

L'étiologie du CaP reste encore largement méconnue. Cependant, il ne fait aucun doute que la survenue de la maladie est la résultante complexe d'interactions entre des facteurs génétiques de susceptibilité, les hormones stéroïdiennes et des déterminants environnementaux [6, 7].

Les connaissances sur les événements moléculaires complexes responsables de l'initiation et de la progression tumorale sont sans cesse croissantes depuis 10 ans grâce aux techniques de biologie moléculaire. Le rôle des altérations génétiques dans la carcinogenèse prostatique est souligné par les observations de cancers héréditaires et par la mise en évidence d'altérations spécifiques du génome au sein des tumeurs.

Les altérations concernent différentes catégories de gènes : gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire (oncogènes, gènes suppresseurs de tumeurs), gènes de réparation de l'ADN, ceux de l'apoptose (bcl-2), et ceux qui codent pour des protéines comme les protéines d'adhésion cellulaire, les facteurs angiogéniques ou les métalloprotéinases potentiellement impliqués dans les mécanismes d'invasion et de métastases [8, 9].

III. Anatomie

L'organisation anatomique de la prostate a fait l'objet de nombreuses études au cours du siècle dernier. Après la description des lobes prostatiques par Lowsley et al. en 1915, le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par McNeal et al. en 1968 [10].

III.1. Description

La prostate, petite glande génitale d'une quinzaine de grammes chez l'adulte jeune, mesure 3 cm en longueur et 4 cm en largeur pour une épaisseur de 2,5 cm [11].

La prostate se développe chez les fœtus masculins au cours du 3^e mois, à partir du sinus urogénital. Sa formation est issue de l'invasion du tissu mésenchymateux adjacent par la composante épithéliale (mésodermique et endodermique) du sinus urogénital.

La croissance dynamique de la glande et son développement en canaux systématisés et bilatéraux résultent d'une interaction moléculaire primordiale entre le tissu mésenchymateux et le tissu épithélial [12].

Elle est située dans la partie antérieure de la cavité pelvienne au dessous de la vessie, au dessus du plancher périnéal en avant du rectum et en arrière de la symphyse pubienne, autour d'un carrefour formé par l'urètre, et les voies spermatiques [13] (Figure.1).

Cette glande en forme d'une châtaigne, de consistance ferme, et divisée en deux lobes par un sillon médian présente quatre faces (une antérieure, une postérieure et deux latérales), une base et un sommet [14] (Figure.2):

- La partie proximale ou la base fait suite à la vessie, elle se continue avec les vésicules séminales.
- Le sommet ou bec est au contact de l'aponévrose moyenne du périnée. Il se termine avec l'urètre membraneux, lui-même entouré du sphincter strié. L'urètre présente, sur sa paroi postérieure à l'endroit de son angulation, une saillie médiane allongée verticalement, le veru montanum.

- La face antérieure de la prostate est en rapport avec la symphyse pubienne. Elle y est solidement attachée par les ligaments puboprostatiques.
- Les faces inférolatérales sont au contact des muscles élévateurs de l'anus.
- La face postérieure est séparée du rectum par le fascia de Denonvilliers.

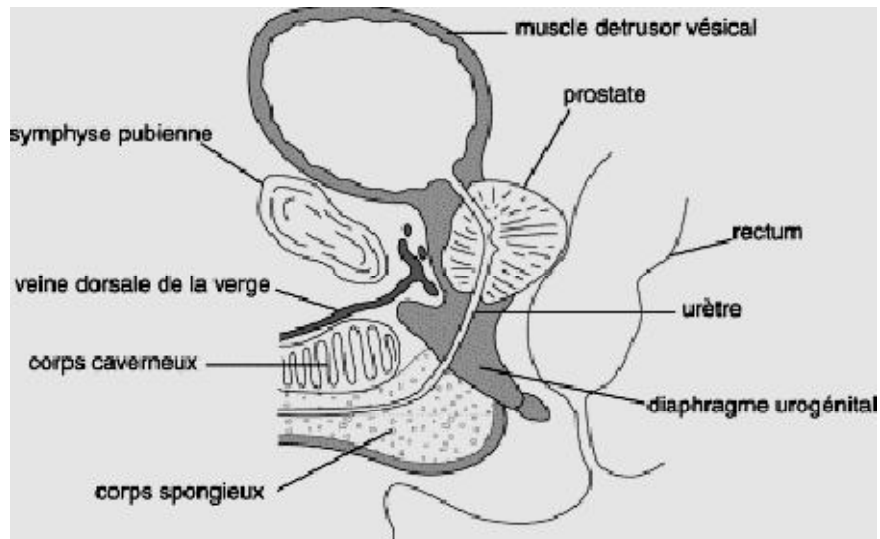


Figure 1.Rapports anatomiques de la prostate. Plan sagittal [14]

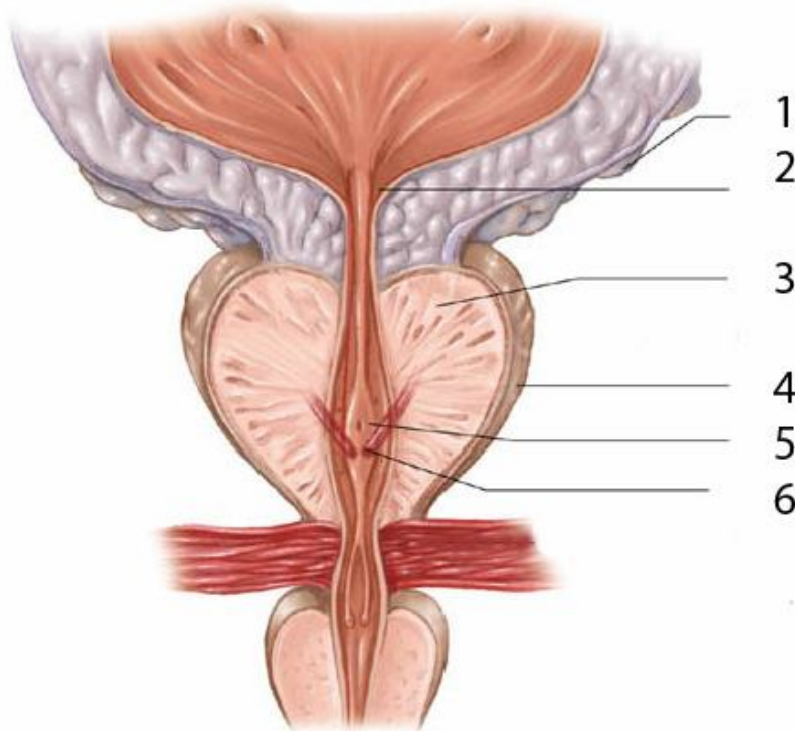


Figure 2. Coupe frontale de la prostate [15]

- 1- Vésicules séminales 2- Col vésical 3- Prostate
4- Capsule 5- Verumontanum 6- Canal éjaculateur

III.2. Anatomie zonale

Les quatre zones de McNeal sont [11] (Figure. 3, 4):

- *Une zone antérieure:* constituée de stroma fibromusculaire et dépourvue de glandes. Elle est en continuité avec le sphincter lisse de l'urètre. Elle ne subit aucun processus pathologique.

- *Une zone périphérique:* entourant la quasi-totalité de l'urètre distal (sauf en avant) et se prolongeant vers le haut et l'arrière. Elle constitue la majeure partie du poids prostatique (70 %) et de la « coque » prostatique laissée en place après énucléation d'une HBP. Elle est le lieu privilégié de l'émergence de cancers cette zone est facilement palpable au TR.

- *Une zone centrale* : constituant 25% du poids de la glande prostatique. Elle a une forme triangulaire et se situe en arrière de l'urètre proximal, dans l'angle dièdre qu'il forme avec la prostate périphérique. Elle est traversée par les canaux éjaculateurs. L'histologie de cette zone ressemble à celle des vésicules séminales suggérant son origine wolffienne et donc mésoblastique. Elle est à l'origine des 10% des CaP.

- *Une zone de transition* : forme les 5% de tissu prostatique restants. Elle est constituée de deux petits lobes situés autour de l'urètre juste au-dessus du veru montanum. Leur croissance se fait vers le haut et latéralement, s'insinuant sous le sphincter lisse. Ils sont le constituant unique de l'HBP. Cette croissance se fait par de nombreux lobules au début, puis ensuite par une croissance globale du tissu. Cette zone donne naissance à 25% des cancers de la prostate.

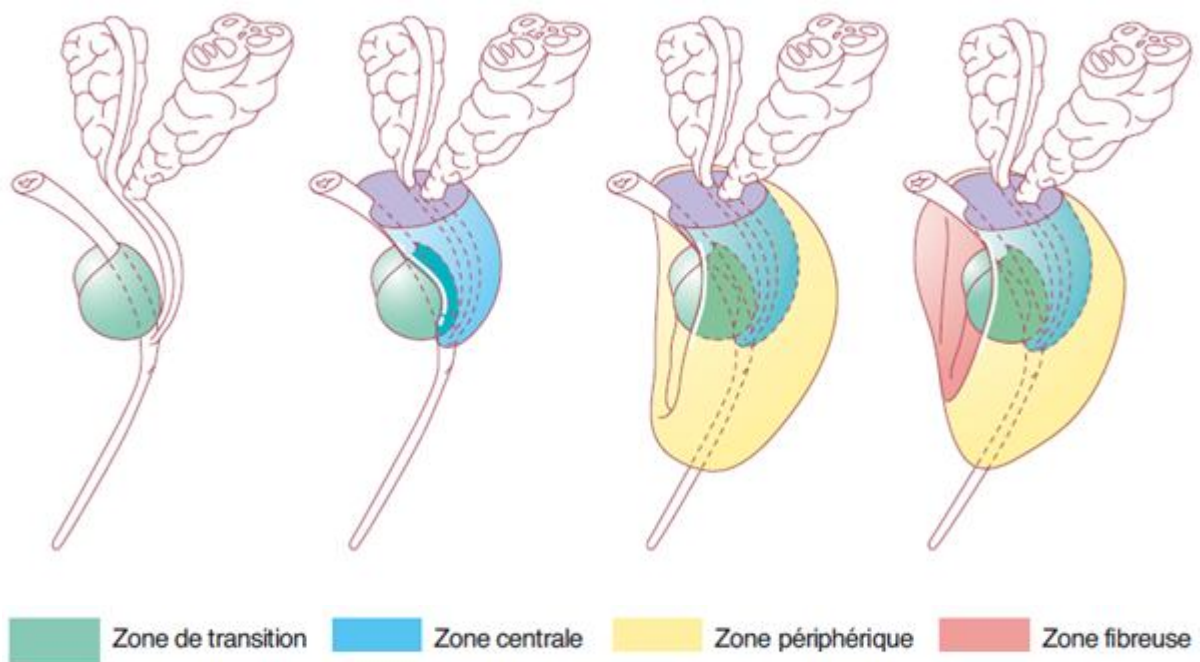


Figure 3. Les quartes zones de McNeal [11]

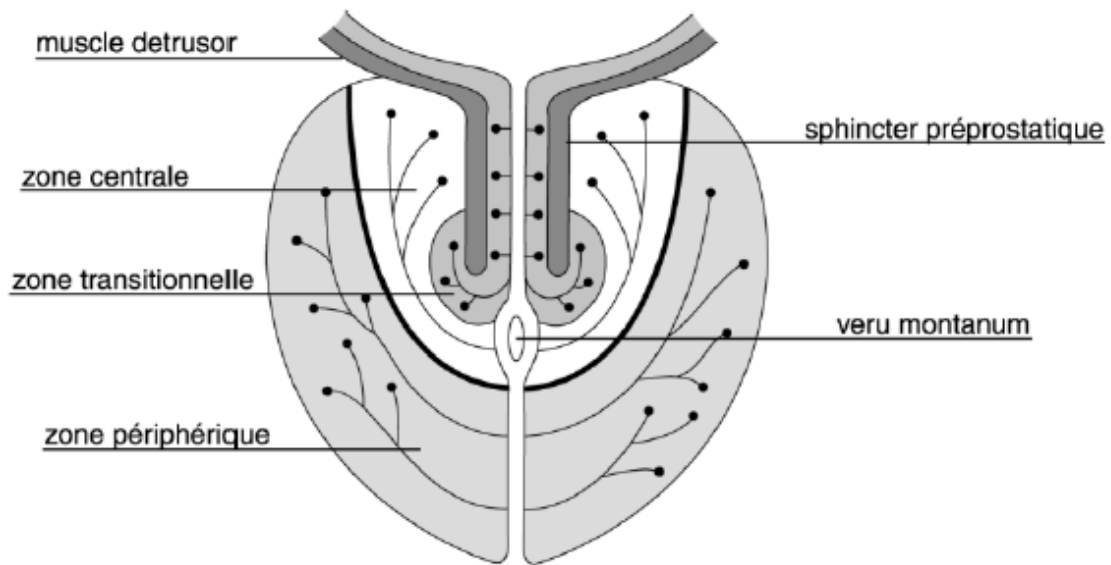


Figure 4. Coupe coronale permettant de montrer l'anatomie zonale de la prostate [14]

III.3. Vascularisation

III.3.1. Artérielle

La vascularisation artérielle de la prostate est assurée par des branches viscérales de l'artère iliaque interne [16, 17, 18] :

- Artère vésicale inférieure destinée à la vessie et la base de la prostate ;
- Artère prostatique, née souvent d'une des branches viscérales de l'artère iliaque interne, en général de l'artère vésico-prostatique ;
- Quelques rameaux de l'artère hémorroïdale moyenne.

III.3.2. Veineuse

Les veines se jettent dans le plexus veineux périprostatique, qui se distingue en plexus antérieur (ou plexus de SANTORINI) et en plexus latéraux [16, 17].

III.3.3. Drainage lymphatique

Le drainage lymphatique de la prostate se fait depuis la glande vers les angles postérolatéraux de la prostate principalement. Le drainage de la base prostatique se fait vers les lymphonœuds sous-veineux de la chaîne iliaque externe et parfois vers les lymphonœuds artérioveineux de la même chaîne.

Le drainage de la partie moyenne de la glande s'effectue vers les lymphonœuds ombilical, vésicoprostatique et rectal, dans l'émergence des branches à leur origine sur l'artère iliaque interne.

L'apex prostatique se draine par des collecteurs qui longent le muscle élévateur de l'anus dans l'axe des lames sacropubiennes puis vers les lymphonœuds sacraux latéraux du groupe iliaque interne ou vers les lymphonœuds présacraux du promontoire de la chaîne iliaque commune.

De la face antérieure de la prostate, les lymphatiques suivent les vaisseaux pudendaux sous le muscle élévateur de l'anus jusqu'au lymphonœud pudental situé sous le ligament sacroépineux [19].

III.4. Innervation

Les fibres sympathiques adrénérergiques sont présentes dans la prostate et l'urètre prostatique. Elles sont plus abondantes au niveau de la capsule prostatique que dans la paroi de l'urètre. Ceci a été démontré pharmacologiquement par Caine [15].

Ces fibres sympathiques sont responsables de la contraction du col vésical, de la capsule prostatique antérieure et du tonus du sphincter lisse.

L'innervation sympathique agit par le biais de neuromédiateurs colocalisés avec la noradrénaline [15, 17].

L'innervation parasympathique entraîne une contraction de la capsule antérieure de la prostate et une sécrétion des glandes prostatiques. Au niveau de l'urètre, elle n'est responsable que d'une contraction minime qui facilite cependant le passage de l'urine [15, 17].

III.5. Anatomie pathologique

Le CaP est un adénocarcinome qui se développe préférentiellement dans la zone périphérique de la prostate (par opposition à la zone de transition où se développe l'adénome). Le fait que le CaP se développe à distance de l'urètre explique qu'il soit dans la très grande majorité des cas, sauf au stade avancé de son évolution, silencieux sur le plan clinique.

Souvent multifocal, l'adénocarcinome prostatique va se développer dans un premier temps à l'intérieur de la glande prostatique, puis sortir de cette dernière cheminant le long des gaines nerveuses et des voies génitales profondes pour envahir les espaces périprostatiques et les vésicules séminales, et enfin donner des métastases à distances, d'une part ganglionnaire obturateurs, et d'autre part osseuses en suivant les plexus veineux prévertébraux, tandis que les autres métastases viscérales sont beaucoup plus rares [20].

IV. Physiologie et physiopathologie de la prostate

IV.1. Physiologie normale

La glande prostatique, située au carrefour des voies urinaires et génitales joue un double rôle, elle participe à la constitution du sperme et joue à ce titre un rôle crucial dans la reproduction, et elle fait partie intégrante du métabolisme des hormones sexuelles chez l'homme (principalement la testostérone) [12].

Le fonctionnement normal de la prostate repose sur les interactions entre épithélium et stroma, sous l'influence des androgènes (et dans une moindre mesure des œstrogènes), qui guident la différenciation, l'activité cellulaire et l'apoptose, ainsi que sur l'action des facteurs de croissance et des vitamines [12].

•Homéostasie prostatique :

La régulation de la cellule prostatique inclut différents mécanismes. Les systèmes impliqués font intervenir les éléments suivants [21]:

- Des **facteurs endocrines** : qui sont des signaux sécrétés à distance (testicules, surrénales, hypophyse. . .), arrivant à la prostate par la circulation sanguine (testostérone, œstradiol, LH, FSH, prolactine, insuline) ;
- Des **signaux neuroendocrines** : provenant d'une stimulation neuronale comme la sérotonine, l'acétylcholine, la noradrénaline et autres neuropeptides ;
- Des **facteurs paracrines** ou des facteurs de croissance (b-FGF, EGF, IGF...), produits localement par la prostate, diffusent localement vers les cellules adjacentes via la matrice extracellulaire [12], et stimulent ou inhibent la croissance ;
- Des **facteurs autocrines** ou des facteurs de croissance qui sont libérés par la cellule et reviennent sur cette même cellule pour réguler la croissance et la fonction ;
- Des **facteurs intracrines**: à l'inverse des facteurs autocrines, ils ne sont pas libérés par la cellule qui les secrète. Il peut s'agir de produits issus du métabolisme de la testostérone;

- Des **interactions épithélium–membrane basale**, polarisant la cellule, mettent en jeu des facteurs de la matrice extracellulaire qui établissent des contacts directs en s'attachant par des intégrines à la membrane basale et à des composants de la matrice extracellulaire comme les héparane-sulfates ;
- Des **interactions cellule–cellule** de l'épithélium et du stroma par des jonctions avec des protéines intramembranaires comme les molécules d'adhésion cellulaire CAM (par exemple, l'ovomoruline) qui couplent les cellules voisines.

Au-delà de l'effet des androgènes et des œstrogènes, les vitamines (principalement A et D) sont impliquées dans le métabolisme prostatique [12].

La vitamine D participe à la différenciation de l'épithélium prostatique, régule négativement l'effet stimulant des androgènes, et elle est capable d'inhiber la prolifération de cellules tumorales en provoquant l'arrêt du cycle cellulaire, la différenciation, voire l'apoptose [22, 23].

IV.2. Physiopathologie du Cancer de la Prostate

Elle est relative à la genèse du CaP, les sites et types cellulaires impliqués.

IV.2.1. Genèse

Le CaP se développe en présence d'un déséquilibre entre le rythme de division cellulaire et celui d'apoptose, avec une croissance tumorale non contrôlée. Après l'évènement de transformation initial, des mutations d'une multitude de gènes, y compris le gène P53 et celui du rétinoblastome, peuvent engendrer une progression tumorale avec survenue de métastases.

La majorité des CaP (95%) sont des adénocarcinomes [17].

IV.2.2. Sites et types cellulaires

Approximativement 4% des cas ont une morphologie cellulaire transitionnelle et suggèrent une origine à partir de la lignée urothéliale de l'urètre prostatique. Quelques cas ont une morphologie neuroendocrine.

On pense qu'ils proviendraient des cellules souches neuroendocrines normalement présentes au niveau de la prostate ou de programmes de différenciation aberrants lors de la transformation cellulaire [17].

70% des CaP surviennent au niveau de la région périphérique ; 15 à 20% dans la zone centrale et 10 à 15% dans celle transitionnelle. La majorité des CaP sont multi-focaux, avec implication synchrone de multiples régions de l'organe, probablement due à des tumeurs clonales et non clonales [24].

V. Epidémiologie

V.1. Incidence

En Europe et aux États-Unis, le CaP est le premier cancer chez l'homme de plus de 50 ans.

Son incidence est en constante augmentation [25], essentiellement parce qu'il est devenu possible de détecter des tumeurs asymptomatiques, auparavant indétectables ou indétectées avant le stade métastatique, grâce à l'utilisation systématique dans la pratique courante du dosage du PSA [5].

En France, l'augmentation de l'incidence est estimée à 8 % par an, sur les données Francim [25, 26]. Plus de 62 200 nouveaux cas de CaP ont été diagnostiqués en France en 2005. Les dernières estimations du réseau Francim font état de 65 860 nouveaux cas attendus pour l'année 2008 et environ 71 000 cas pour 2009. Aux États-Unis, plus de 192 200 nouveaux cas auraient été diagnostiqués au cours de la même année [25, 27].

Au Maroc, le CaP représentait en 2004 8,3% de tous les cancers recensés dans la région du grand Casablanca et occupait la deuxième place des cancers masculins après le cancer de Poumon.

Selon les données du RCRC, le cancer de la prostate est le deuxième cancer chez l'homme avec une incidence de 9,58%. Cette incidence se rapproche de celle de la Tunisie 8,3%. Par contre, en Algérie on note une incidence beaucoup plus faible soit 4,3% [18].

V.2. Mortalité

Le CaP est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme en France, après le cancer du poumon, et la quatrième par cancer tous sexes confondus [28].

Si les cancers pulmonaires et bronchiques comptent pour 37% des décès par cancer, les contributions de la prostate et du colon sont loin d'être négligeables, avec 10% chacun [17].

La mortalité liée au CaP est en baisse. Deux études françaises l'ont montré durant les 20 dernières années [25, 29, 30].

D'après l'étude du réseau Francim, la diminution de la mortalité liée au CaP est actuellement de 7 % par an. Cette baisse est contemporaine du dépistage régulier par le PSA, qui concernait en France quatre hommes sur dix en 2003 et qui a concerné sept hommes sur dix en 2008. En 2006, le taux de survie globale à cinq ans d'un patient atteint d'un CaP était estimé à 77 % [30].

Malgré cette tendance, le risque de mourir d'un CaP reste élevé dans les régions à forte incidence. En France, le CaP a été à l'origine d'environ 9200 décès en 2005 et de près de 9006 pour l'année 2008. Selon une étude du National Cancer Institute, le risque pour un Américain de développer un CaP au cours de sa vie puis d'en mourir est d'environ 4 % [31]. C'est dire l'importance de ce cancer, qui représente un véritable problème de santé publique [25].

V.3. Facteurs de risque du cancer de la prostate

Les seuls facteurs de risque actuellement identifiés avec certitude sont l'âge, l'existence d'antécédents familiaux de CaP ou du sein et l'origine ethnique. D'autres facteurs de risque ont été rapportés, principalement liés à l'environnement [8].

V.3.1. Facteurs familiaux et hérédité

Des altérations génétiques concernant les chromosomes 1, 17 et X ont été observées chez certains patients ayant des antécédents familiaux de CaP [16, 32].

En 1996, l'équipe du John-Hopkins Hospital (Baltimore) a localisé la région 1q24-25 du chromosome 1 qui contiendrait un gène de prédisposition au CaP (HPC1) [8].

Depuis, plusieurs autres locus pour des gènes de prédisposition aux formes héréditaires de CaP ont été identifiés: le locus de prédisposition nommé PCaP (gène prédisposant au CaP) dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (en 1q42.2-43), les locus HPCX (Xq27-28), HPC20 (20q13), HPC2 (17p11), et PG1 (8p22-23) [8]. D'autres locus de prédisposition ont été suggérés dans les régions chromosomiques 5q31-33, 7q32 et 19q12, et seraient associés à des formes familiales particulièrement agressives de la maladie. Ces résultats ne font que confirmer l'hétérogénéité génétique de la prédisposition au CaP dans sa

forme héréditaire, avec au moins un double mode de transmission, autosomique dominant et lié au chromosome X.

La forme familiale est définie par l'apparition d'un CaP chez trois apparentés (père, frère, oncle paternel ou maternel).

L'existence d'un ou de plusieurs cas de CaP au sein d'une famille confère aux apparentés du premier degré (père, fils, frère) de la dite famille, un risque relatif de développer un cancer de la prostate variant de 1,6 à 11 selon le nombre d'apparentés atteints, les liens familiaux (1er degré ou non) et l'âge au diagnostic de l'apparenté porteur du cancer [8].

Par ailleurs, le risque pour un individu est d'autant plus élevé que le cancer est survenu à un jeune âge chez l'apparenté atteint [33].

V.3.2. Âge en tant que facteur de risque

Le risque de développer un CaP passe de 0,005 % chez les sujets de moins de 39 ans, à 2,2 % chez les sujets de 40 à 59 ans et à 13,7 % chez ceux de 60 à 79 ans. Globalement, le risque de développer un CaP au cours de la vie est de 16,7 % (un homme sur six) [34].

On estime qu'un homme de 50 ans a un risque de 42 % de développer des signes histologiques de CaP, un risque de 9,5 % de développer une maladie clinique et un risque de 2,9 % de mourir d'un CaP au cours de sa vie [34, 35].

V.3.3. Facteur de risque ethnique

L'origine ethnique semble jouer un rôle important dans le cancer de la prostate. Une augmentation de l'incidence de ce cancer a été montrée chez les hommes d'origine africaine vivant aux États-Unis et chez les hommes d'origine antillaise [33].

V.3.4. Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance

Les facteurs hormonaux ont été logiquement suspectés compte tenu des interactions étroites entre les androgènes d'une part et la prostate normale ou le CaP d'autre part.

- *Les androgènes* : jouent un rôle permissif dans la carcinogène prostatique [21]. Un taux de testostérone élevé expose à un risque supérieur à la normale [8].

Le domaine transcriptionnel (région aminoterminal) du récepteur aux androgènes (AR) est codé par l'exon 1 du gène AR contenant des répétitions trinuécléotidiques CAG et GGC [8, 36]. Le nombre de répétitions de CAG varie de huit à 35 dans la population normale [36]. Un petit nombre de répétitions CAG (< 18-23) ou GGC (< 16) a été associé à une augmentation du risque de CaP [8]. Un petit nombre de répétitions CAG serait associé à un poids prostatique plus élevé [8].

Il a été montré que la prévalence des allèles courts en CAG et GGC est élevée chez les Afro-Américains qui ont par ailleurs un risque élevé de développer un CaP, intermédiaire chez les blancs non hispaniques à risque intermédiaire, basse chez les Asiatiques à très faible risque [8]. Plusieurs mutations du gène du récepteur de l'androgène ont été identifiées et sont présentes chez 44 % de malades ayant le CaP [37]. Un polymorphisme des enzymes CYP17 (17-alpha-hydroxylase) et HSD3B1 et B2 (3-bêta hydroxystéroïdeshydrogénase type 1 et type 2) intervenant dans la synthèse de la testostérone a été associé à un risque accru de CaP [8].

-Les œstrogènes

Ils sont métabolisés en hydroxy-œstrogènes qui sont des composés génotoxiques (en particulier pour la forme 4-hydroxy), sous l'action des CYP1A1, CYP1B1 et CYP3A4. Ainsi le risque de cancer augmente avec l'âge du fait de l'élévation des taux d'œstrogènes avec l'âge. Cependant, l'activation du récepteur bêta des œstrogènes par ses ligands régulerait négativement le récepteur des androgènes et est à l'origine d'essai de prévention des CaP par des SERM (selective estrogen receptor modulator) comme le tamoxifène [8].

- La vitamine D et son récepteur

Contrairement aux androgènes, la vitamine D a un rôle inhibiteur de la prolifération tumorale prostatique. Des études épidémiologiques ont suggéré que des taux élevés de vitamine D étaient associés à un risque plus faible de CaP, ce qui concorde avec l'existence

d'une incidence plus élevée de l'affection dans les pays à faible ensoleillement. Les radiations UV pourraient ainsi avoir un rôle protecteur par le biais du métabolisme de la vitamine D.

Certains polymorphismes du gène du récepteur de la vitamine D sont associés au risque de CaP [8].

- Insulin growth factors (IGF)

Les IGFs et leurs protéines de liaison et de transport (IGFBPs ou Binding Protein) sont des facteurs d'interaction stroma-épithélium.

Dans des modèles expérimentaux in vitro et in vivo, l'IGF1 est mitogène pour les cellules de l'épithélium prostatique normal ou cancéreux. Sur le plan épidémiologique, plusieurs études ont porté sur la relation possible IGF/IGFBP et CaP. Cependant, d'autres études ne retrouvent pas cette relation IGF1-cancer [20, 38].

V.3.5. Facteurs environnementaux: alimentation et autres facteurs

Les études épidémiologiques ont parfois des difficultés à affirmer le rôle de ces facteurs compte tenu de la multiplicité des biais possibles, ce qui explique les résultats parfois contradictoires rapportés pour un même facteur de risque [8, 39].

-L'alimentation semble jouer un rôle dans la pathogénie du CaP.

Certains aliments de même que certaines habitudes alimentaires ont été incriminées: c'est le cas de la viande rouge cuite à haute température, la consommation accrue de calcium et de produits laitiers [33]. L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras polyinsaturés (acide alpha linolénique) selon des mécanismes divers: augmentation du taux d'hormones sexuelles, réponse immunitaire, composition des membranes cellulaires en phospholipides, formation de radicaux libres, diminution de la vitamine D, augmentation de l'IGF-1, ou action sur la 5-alpha-réductase de type 2 [8, 39].

En revanche, certaines substances alimentaires pourraient constituer des facteurs protecteurs tels que les polyphénols du thé vert, les phyto-estrogènes, le lycopène, le sélénium et la vitamine E [33].

- *L'obésité*: il a été mis en évidence un risque accru de survenue du cancer de la prostate chez les sujets obèses [40, 41]. Ce cancer pourrait également être plus agressif, avec une mortalité accrue de l'ordre de 20 à 34 % [40, 42].

- *L'inflammation et l'infection*:

Les études épidémiologiques ont montré des corrélations considérables entre infection, inflammation et carcinome prostatique. Ces résultats sont cependant non concluants à cause de plusieurs facteurs confondus [43]. Des études ont rapporté une corrélation entre infection à papillomas virus humains 16, 18 et 33 et risque de CaP [37, 44], tandis que d'autres études n'ont trouvé aucune corrélation [45].

*Chapitre II :
Dépistage et diagnostic
du cancer de la prostate*

Le CaP évolue silencieusement. En l'absence d'examens de dépistage réguliers, son diagnostic demeure fortuit ou tardif [46]:

- on détectera le CaP à l'occasion d'une visite chez le médecin pour une autre pathologie. Par exemple : lors d'une consultation pour l'HBP, qui elle, se manifeste par des symptômes urinaires ;
- ou alors, lorsque la gêne est déjà là (pression de la tumeur sur l'urètre occasionnant des troubles mictionnels, douleurs lombaires dues à des métastases osseuses): mais les traitements à ces stades avancés ne sont plus aussi efficaces, voire ne permettent plus de guérir le cancer.

L'objectif premier du dépistage est la détection du cancer à un stade précoce, où les chances de guérison sont les plus élevées. Mais surtout, il est important de distinguer les formes agressives de celles dont l'évolution sera indolente [47].

Quand on aborde le thème du dépistage, il convient de distinguer le dépistage de masse du dépistage individuel. Le premier s'adresse de manière systématique à l'ensemble d'une population cible et est le fruit d'une volonté politique en matière de santé publique, alors que le deuxième est un dépistage au cas par cas résultant soit de la pratique professionnelle du praticien vis-à-vis de son patient en raison d'un contexte médical favorisant l'apparition de la maladie recherchée, soit de la demande du patient [33].

La différence entre ces deux modes de dépistage est donc principalement la demande du patient [47].

Des recommandations concernant le dépistage (outils, date de début, fréquence, population susceptible d'en bénéficier, etc.) ont été établies, elles divergent parfois selon les pays et concernent entre autres les critères de décision et le coût du dépistage pour la société [49].

I. Outils de dépistage

La détection précoce du CaP repose sur l'association TR et dosage sérique du PSA total (PSA-T) dont le rythme de réalisation reste à préciser.

Ces deux éléments sont des examens qui conduisent, en cas d'anomalies, à la réalisation de biopsies prostatiques écho-guidées transrectales pour établir formellement le diagnostic de cancer [50].

I.1. Toucher rectal

La prostate est située juste en avant du rectum, elle peut donc être palpée par un doigt introduit dans l'anus permettant d'apprécier son volume, sa régularité, ses contours et sa consistance. La prostate normale est lisse, régulière, ferme, indolore, élastique et légèrement mobile [14].

Le seul signe clinique évocateur du CaP au stade précoce reste une anomalie du toucher rectal (TR): toute induration, irrégularité ou asymétrie de la glande doit faire suspecter la présence d'un CaP. Il permet de plus, en cas d'induration palpable, d'évaluer l'étendue du cancer à un ou deux lobes et de renseigner sur une éventuelle extension en dehors de la prostate selon la classification TNM (voir classification TNM) [51, 52].

Cependant, l'absence d'induration d'irrégularité ou d'asymétrie n'exclut pas la présence d'un cancer [53].

Le TR ne permet en fait que le repérage d'anomalies palpables, présentes habituellement au stade T2 de la maladie, ou sur des cancers localement avancés [14]. Il permet de détecter des cancers de la zone périphérique (60% des localisations); il ne permet pas à lui seul de dépister tous les cancers de la prostate et doit être associé à un dosage du taux de PSA.

C'est un geste indolore et d'une grande simplicité: le patient peut être debout ou allongé sur le dos sur la table d'examen. Le médecin introduit dans l'anus son index protégé et lubrifié [53]. La palpation est rapide et sans aucun effet secondaire.

Cet examen a ses limites et est sujet à des variations liées à l'observateur et à son expérience clinique. Sa sensibilité dans la prédiction de la maladie confinée à l'organe est de l'ordre de 50 % tous groupes confondus [14].

Dans une étude européenne randomisée portant sur 10523 patients âgés de 54-76ans, le taux de détection global du CaP était de 4,5 % quand le TR était associé au PSA et à l'échographie endorectale. Le taux de détection global était de 2,5% quand le TR était utilisé seul. La valeur prédictive positive variait entre 4% et 11% pour des hommes ayant des PSA entre 0 et 2,9 ng /ml et entre 33% et 83% pour des PSA entre 3 et 9,9 ng/ml ou plus.

Le TR seul a permis la détection de 264 (55,8%) des 473 cancers de cette population [48].

En résumé, le TR a du mal à diagnostiquer de petits cancers de la prostate, c'est donc un outil insuffisant pour le dépistage, et reste vécu comme invasif par de nombreux patients [51], mais il demeure toujours indispensable pour le dépistage combiné au PSA car jusqu'à 25 % des cancers peuvent être dépistés par le TR alors que le PSA est normal (inférieur à 4 ng/ml) (52).

I.2. Echographie prostatique endorectale

L'échographie de prostate trouve son indication première dans l'orientation des biopsies dans tous les quadrants de la prostate, par voie endorectale [54].

Malgré la qualité de l'image échographique quand elle est réalisée par voie endorectale, il a été montré qu'il n'existait pas d'aspect spécifique du cancer, bien que des images hypoéchogènes soient deux fois plus souvent cancéreuses aux biopsies que des zones isoéchogènes. Ainsi en retenant comme seul paramètre pour réaliser des biopsies l'existence de nodules hypoéchogènes, 25 à 50 % des cancers seraient méconnus. Par ailleurs les études ont démontré que bon nombre de zones hypoéchogènes n'étaient pas cancéreuses et que plus de 50 % des cancers non palpables mais de plus de 1 cm de diamètre étaient invisibles [49].

La valeur prédictive positive de l'échographie de la prostate est faible: 7 %. Sa combinaison au TR et au PSA améliore les performances diagnostiques avec une valeur prédictive positive d'un nodule ou d'une plage hypoéchogène passant de 5-10 % si le TR est normal et le PSA inférieur à 4 ng/ml à 62-71 % si le TR est positif et le PSA supérieur à 4 ng/ml [54].

L'échographie prostatique endorectale reste un mauvais outil pour le dépistage bien qu'elle soit un instrument indispensable pour diriger les biopsies systématiques dans les différents secteurs anatomiques parfaitement repérés.

I.3. Antigène spécifique de la prostate

La prescription d'un dosage du PSA-T sérique suffit en première intention. Le dosage associé de la fraction libre du PSA n'est pas systématiquement indiqué [55]. Il a été montré que l'association du TR et du PSA a les meilleures performances pour le dépistage, détectant 0,6 à 3,9 % de cancers (1,8 % en moyenne) chez les hommes de plus de 50 ans.

Dans le cadre du dépistage du CaP, le PSA-T reste plus performant que le TR. Dans une méta-analyse, les performances respectives du TR et du PSA ont été comparées pour le dépistage, montrant la supériorité du PSA (Tableau 1) [49, 56].

Tableau 1. Performances du toucher rectal et du dosage de PSA pour le dépistage du cancer de la prostate [49]

Paramètres	Proportion d'individus dont le paramètre est anormal (en %)	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive
TR suspect	5 %	53,2 %	83,6 %	17,8 %
PSA > 4 ng/ml	10,1 %	72,1 %	93,2 %	25,1 %

I.3.1. Données générales: nature, origine et rôle physiologique du PSA

Découvert dans les années 1980 [47], le PSA est une enzyme codée par un gène androgène-dépendant situé sur le chromosome 19q13.3-13.4 [57], qui appartient à la famille multigénique des kallikréines tissulaires humaines, protéines ayant des propriétés hypotensives [58, 59].

Le PSA, également nommée hK3, est synthétisée sous la forme d'un précurseur inactif contenant un peptide signal de sécrétion et un prosegment, dont le clivage permet l'activation de l'enzyme. La forme mature du PSA est une glycoprotéine de 237 acides aminés [58], de masse moléculaire de 30 kDa environ, ayant une activité sérine protéase. Son rôle est la liquéfaction du sperme à l'éjaculation par clivage des séminogélines I et II et des fibronectines sécrétées par les vésicules séminales [2].

Le PSA est fabriqué théoriquement « exclusivement » par la prostate. Néanmoins, des situations particulières ont été décrites au cours desquelles la concentration de PSA est augmentée [2, 59], des études ont mis en évidence du PSA dans les glandes para-urétrales de la femme [33], les glandes salivaires et mammaires peuvent aussi le sécréter, mais en quantité minime [59].

Quelques expressions ectopiques ont été décrites dans le tissu mammaire et le tissu ovarien cancéreux sous forme de préproPSA, activé ensuite par des protéases en proPSA puis en PSA mature [60]. En dehors des tissus, le PSA est détecté dans plusieurs fluides de l'organisme comme le sang et l'urine ou dans les sécrétions mammaires et le liquide amniotique chez la femme [58].

I.3.2. Valeur physiologique et seuil de décision du PSA

Le PSA est présent à l'état normal dans la circulation sanguine à des concentrations très faibles [51]. Les valeurs de PSA couramment admises sont inférieures à 4 ng/ml de PSA-T. Cependant, des variations physiologiques liées à l'âge existent: le volume de la prostate augmentant avec l'âge, tout dosage du PSA doit être interprété en fonction de l'âge du patient [33].

Alors que la valeur seuil au-dessus de laquelle des biopsies sont indiquées est classiquement de 4 ng/ml. Dans l'étude Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), cette valeur seuil permettait d'obtenir une sensibilité de 93 % et une spécificité de 24 %. La valeur prédictive positive du PSA est de 25-35 % pour un PSA entre 4 et 10 ng/ml et de 50-80 % pour un PSA au-dessus de 10 ng/ml. Lorsque le PSA est entre 4 et 10 ng/ml, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés [48, 61].

Le problème soulevé récemment est l'incidence croissante de CaP avec PSA bas (inférieur à 4,0 ng/ml), il est donc possible d'avoir un CaP avec une concentration de PSA normale. En effet, Thompson et al. ont montré dans une étude que le nombre de CaP diagnostiqués augmente significativement avec l'élévation de la concentration de PSA, celle-ci restant toujours inférieure à la valeur seuil de 4 ng/ml (Tableau 2).

Dans cette étude, plus de 6 % des patients ayant été atteints d'un CaP avait une concentration initiale de PSA inférieure à 0,5 ng/ml [59, 62].

D'autres études ont montré une incidence du cancer de 24-26,3 % pour des taux de PSA compris entre 2,5 et 4,0 ng/ml [57].

Par ailleurs, Catalona et al. ont rapporté que, sur 42 prostatectomies radicales réalisées avec un PSA compris entre 2,6 et 4,0 ng/ml, 19 % correspondaient à des tumeurs extra prostatique et seulement 17 % n'étaient pas cliniquement significatives. Ainsi la plupart des cancers dépistés chez des sujets dont le PSA est inférieur à 4,0 ng/ml peuvent être considérés comme cliniquement significatifs [57].

Les résultats de l'essai (PCPT) ont montré que pour un PSA compris entre 2,6 et 4 ng/ml, environ 20 % des cancers détectés sont potentiellement incurables [25, 63].

La tendance actuelle est de proposer des biopsies en dessous du seuil «classique» de 4 ng/ml (généralement 2,5 ou 3 ng/ml), afin de dépister les tumeurs plus tôt [49].

Tableau 2 : Taux de prévalence des cancers de la prostate chez les hommes ayant une concentration initiale de PSA normale ($\leq 4,0$ ng/ml) [59]

Concentration de PSA (ng/ml)	Prévalence du cancer de prostate (%)
$\leq 0,5$	6,6
$0,5 < \text{PSA} \leq 1,0$	10,1
$1,0 < \text{PSA} \leq 2,0$	17
$2,1 < \text{PSA} \leq 3,0$	23,9
$3,1 < \text{PSA} \leq 4,0$	26,9

I.3.3. Facteurs de variation

- L'âge et le volume prostatique

Ils entraînent une élévation du taux de PSA circulant. Pour un homme de 60 ans, le PSA augmente de 0,04 ng/ml/an en l'absence d'anomalie, et le volume prostatique augmente de 0,5 ml/an [14].

- Les conditions d'examen

Le TR, le massage prostatique, l'échographie endorectale ne sont à l'origine que de faibles variations du PSA [49]. En revanche, les manœuvres endourétrales (sondage vésical, cystoscopie), les biopsies prostatiques ou la chirurgie prostatique entraînent une élévation significative de la concentration sérique du PSA. Dans ces conditions, un délai minimum de 21 jours (correspondant à sept demi-vies du PSA sérique), doit être respecté avant d'effectuer un dosage sérique de PSA, pour que celui-ci soit interprétable [33].

- Variations pathologiques

Les prostatites aiguës et les rétentions vésicales aiguës peuvent entraîner une élévation importante du taux sérique du PSA. Il en est de même, mais de façon sporadique pour certaines pathologies aiguës comme l'insuffisance rénale aiguë, les hépatites aiguës ou l'infarctus du myocarde [49]. Des situations particulières ont été décrites au cours desquelles la concentration de PSA est augmentée. On note, par exemple, une élévation du PSA dans

environ 30 % des cancers du sein. Cette concentration peut également être augmentée à des proportions très significatives en cas d'hépatite [59, 64].

L'HBP entraîne une augmentation du taux de PSA qui dans 80 % des cas est inférieur à 20 ng/ml [33].

Le CaP entraîne une augmentation du taux de PSA, mais cette élévation est très variable, la fourchette des valeurs recouvre celle de l'HBP, notamment entre 4 et 10 ng/ml. Toutefois, la probabilité d'avoir un cancer augmente avec la valeur du PSA, atteignant 100% pour des concentrations supérieures à 100ng/ml [33].

- Certains traitements

Les médicaments réduisant la stimulation androgénique diminuent le taux du PSA. Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase entraînent une diminution du PSA qui peut atteindre 50 % en moyenne après un an de traitement [49]. La curiethérapie peut augmenter le taux de PSA [33].

- Autres facteurs

L'éjaculation, l'activité physique ou la pratique des sports de selle sont à l'origine d'une augmentation peu significative du PSA [49, 59].

I.3.4. Formes moléculaires du PSA

Les formes moléculaires du PSA sérique sont connues depuis 1991[65]. Le PSA-T est dosé sous deux formes : une forme libre (PSA-L) et une forme complexée (cPSA). Leur taux en valeur absolue, ainsi que leur taux rapporté au taux du PSA-T (et exprimé en pourcentage : % de PSA-L et % de PSA lié), ont été évalués pour améliorer la sensibilité et la spécificité du PSA-T dans le diagnostic et le pronostic du CaP [66].

I.3.4. 1. Biosynthèse du PSA et de ses dérivés

Il existe 15 gènes codant pour les kallikréines tissulaires, situés sur le bras long du chromosome 19 (19q13.2-19q13.4) et régulés par les hormones stéroïdiennes. Parmi ces gènes, le gène hKLK3 produit au moins 15 transcrits de 0,7 à 6,1 kb dans la prostate [60, 67,

68]. Le transcrit majeur de 1,6 kb est tout d'abord traduit en précurseur inactif : le préproPSA constitué de 261 acides aminés.

Le préproPSA sera ensuite clivé au niveau de son extrémité N-terminale en proPSA contenant 244 acides aminés, précurseur également inactif. Enfin, le clivage extracellulaire par la kalikréine humaine 2 (hK2) ou la trypsine du peptide pro-leader de sept acides aminés en position N-terminale situé entre l'arginine en position 7 et l'isoleucine en position 8 aboutit à la forme active: le PSA composé de 237 acides aminés [60, 69] (Figure5).

Au niveau structural, on distingue les précurseurs du PSA, qui sont des formes immatures (zymogènes) et les dérivés du PSA, considérés comme des formes matures [60].

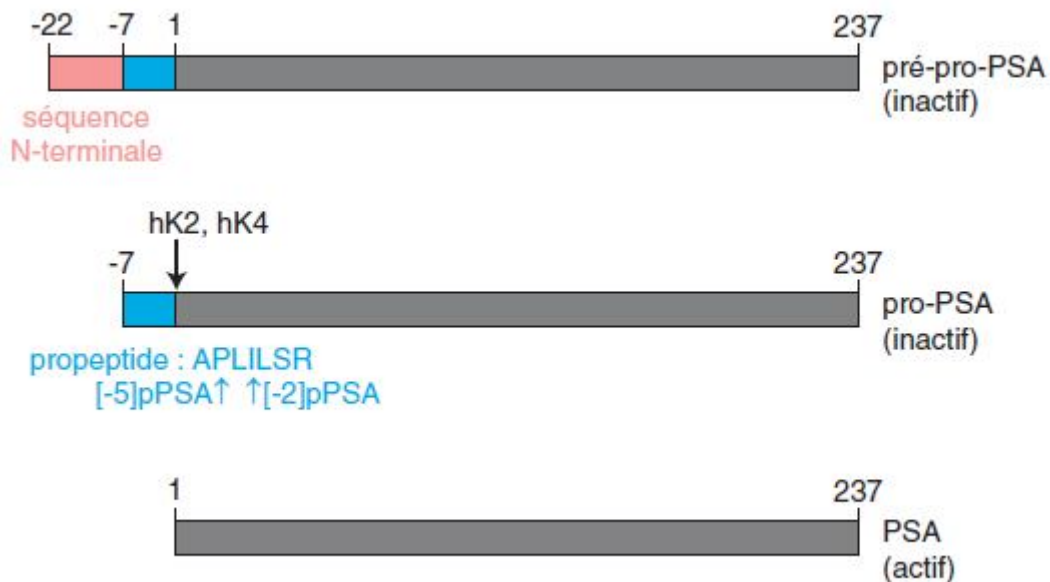


Figure 5. Structure des pré-pro-PSA, pro-PSA et PSA [66]

1.3.4.2. Les formes liées du PSA

Dans le sérum, une grande partie du PSA forme des complexes stables avec des inhibiteurs de protéases. Le cPSA, est composé de trois fractions [66]:

- le PSA-ACT (complexé à l'alpha-1-antichymotrypsine), qui en est la forme majeure. Il représente 70 % du PSA-T, possède une demi-vie longue : son élimination est inférieure à 1 ng/ml par jour, par voie hépatique ;
- le PSA-API (complexé à l'alpha-1-protéase), forme mineure dosée en même temps que le PSA-ACT ;
- le PSA-A2M (complexé à l'alpha-2-macroglobuline), forme mineure qui n'est pas dosée en routine car tous ses sites antigéniques sont masqués par l'A2M.

1.3.4.3. Les formes libres du PSA

Le PSA-L est en fait un mélange hétérogène dont les différentes entités sont plus ou moins reconnues par les anticorps monoclonaux anti-PSA entrant dans les tests mesurant le PSA-L.

Trois principales familles composent le PSA-L:

- La première famille est constituée des précurseurs du PSA (ou formes zymogènes), ce sont les pro-PSA (**pPSA**) dont il a été décrit quatre formes : (-2) pPSA, (-4) pPSA, (-5) pPSA et (-7) pPSA [66]. Ce volet sera développé dans la partie III.I.
- La deuxième famille est composée des formes clivées du PSA :
 - **Benign PSA (BPSA)**: le principal représentant, c'est une forme dégradée du PSA mature, clivé au niveau de deux sites internes : Lys 182-183 et Lys 145-146 [60, 70]. Ces clivages sont post-traductionnels et sont dus à l'action de protéases au niveau de la zone de transition des tissus hyperplasiques de la prostate [60, 71]. Cette forme mature a exactement la même structure primaire que le PSA, mais les deux clivages la rendent enzymatiquement inactive et elle n'a pas de fonctions biologiques spécifiques connues [60].

Cette forme de PSA-L a été ainsi nommée car elle serait un marqueur de l'HBP. Il est cependant important de noter que la présence de cancer n'altère pas la proportion de BPSA dans le sérum, même si le BPSA est retrouvé en quantité relativement moindre dans le tissu cancéreux [72]. Le BPSA ne permet pas d'augmenter la discrimination entre le cancer et l'adénome prostatique, mais il pourrait avoir un intérêt dans le traitement de l'HBP, comme marqueur de progression de l'adénome, et comme marqueur de réponse au traitement [66].

- Nicked PSA (**nPSA**): C'est une forme du PSA mature clivée uniquement entre les acides aminés Lys 145 et 146 [66].

- Enfin le PSA mature intact (**iPSA**), est une forme non clivée du PSA, identique au PSA actif, mais inactivée par un changement de sa conformation moléculaire [66].

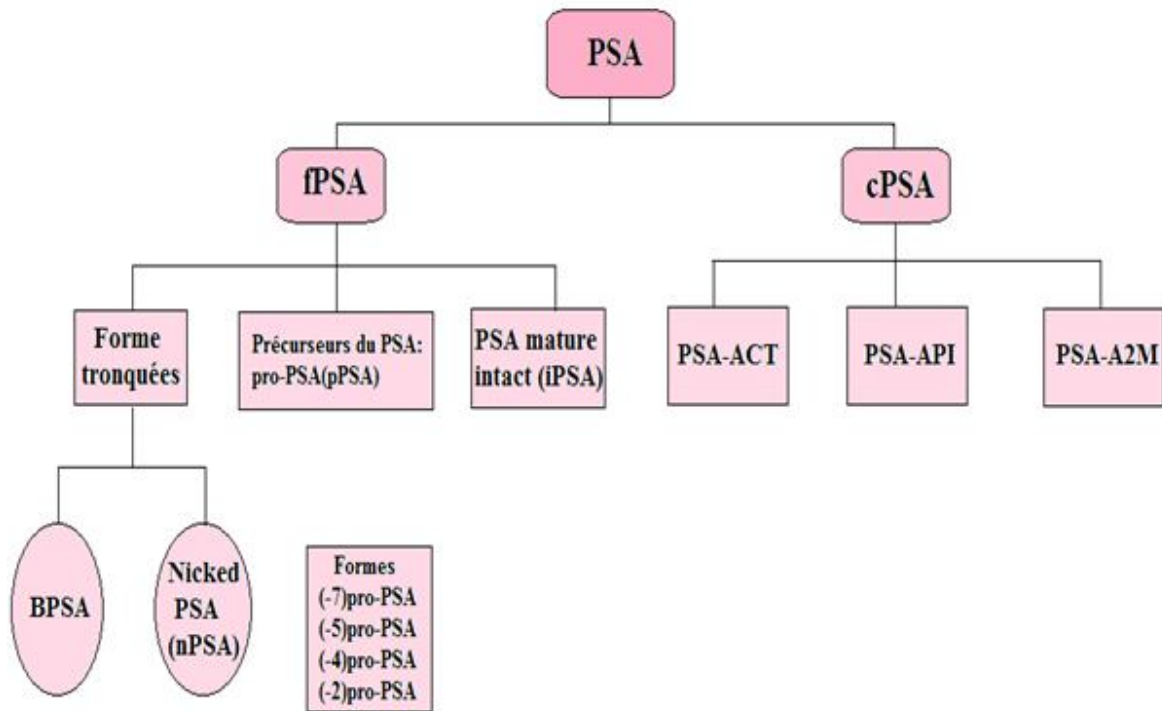


Figure 6. Schéma récapitulatif des formes moléculaires du PSA [66]

I.3.4.4. Répartition des formes moléculaires du PSA dans le serum [73]

Une étude publiée en 2003 a établi à partir d'une cohorte de 157 hommes les pourcentages des différentes formes composant le PSA-L. Pour cette étude, seuls des hommes dont le taux de PSA total était compris entre 4 et 10 ng/ml ont été volontairement sélectionnés. Le PSA -L représente 16 % du PSA-T, le reste, soit 84 % du PSA-T, est complexé. Le PSA-T peut être subdivisé en différentes formes : 28 % BPSA, 39 % iPSA et 33 % de formes tronquées du PSA (pPSA) (Figure 7).

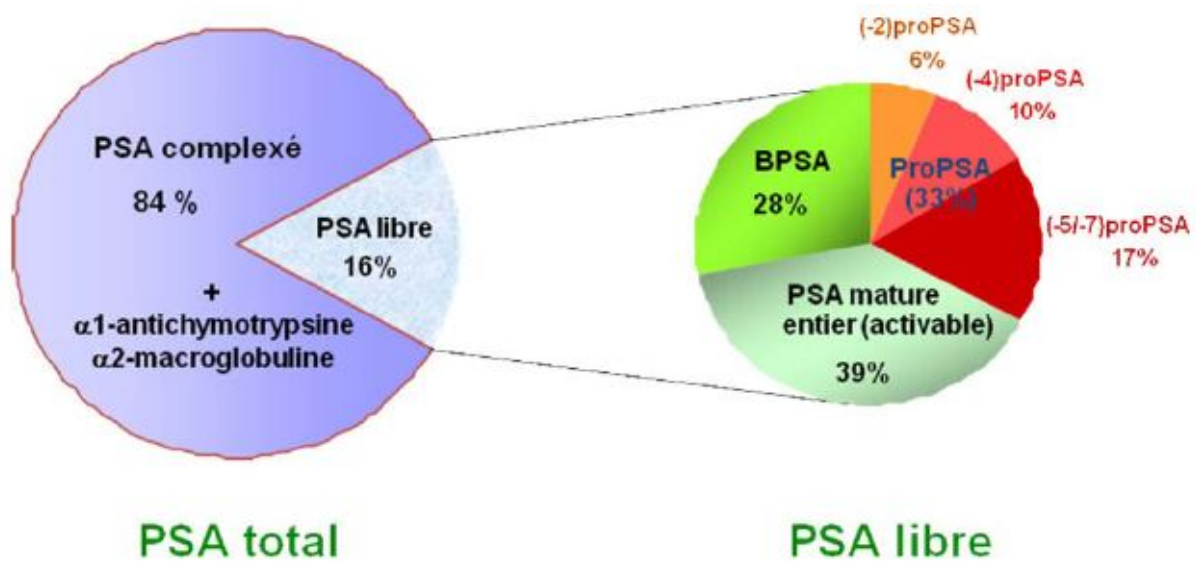


Figure 7. Composition du PSA-T et du PSA-L [72]

I.3.5. Dosage du PSA [33]

Deux types d'approche dans le dosage du PSA ont été élaborés : le dosage du PSA-T qui représente le dosage des fractions libres et complexées et le dosage de la seule fraction libre. Les dosages du PSA-T et de la forme libre sont réalisés sur le sérum ou le plasma non citraté. Il ne nécessite pas que le patient soit à jeun. Le prélèvement doit être effectué avant tout geste invasif sur la prostate. Le PSA est stable dans le plasma à +4 °C pendant 24 heures et à -20 °C pendant deux ans.

Deux principes de dosage sont utilisés : la compétition et l'immunométrie.

La plupart des méthodes actuelles utilisent un principe immunométrique avec soit, deux anticorps monoclonaux, soit une association anticorps monoclonal-anticorps polyclonal. Le PSA est alors pris en sandwich entre un anticorps fixé sur un support solide et un autre anticorps marqué par un traceur radioactif, enzymatique, fluorescent ou chimiluminescent.

Après incubation et lavage, on détermine la valeur du PSA, en fonction d'une gamme d'étalonnage, par révélation du marqueur. Il faut cependant préciser que le PSA-A2M n'est pas détectable par les méthodes de dosage immunologique. Les formes détectées sont donc : PSA-L et PSA-ACT.

Tous les dosages utilisent des techniques ultrasensibles avec des limites de détection inférieures à 0,1 ng /ml, dont le seul intérêt réside dans la détection précoce de la maladie résiduelle. La détection de valeurs aussi faibles n'a pas d'intérêt dans le cadre d'un diagnostic ou d'un dépistage. Des interférences ont été décrites en présence d'hémolyse, d'hypertriglycémie, d'hyperbilirubinémie, d'anticorps humains antisouris (HAMA).

Les seuils de normalité varient d'une méthode à l'autre c'est pourquoi il est indispensable pour un malade donné de réaliser son dosage de PSA par une même méthode et par le même laboratoire afin d'obtenir des résultats comparables dans le temps.

Il existe un défaut d'homogénéité des résultats, entre les différentes techniques, lié surtout à des facteurs de reconnaissance diverses des cinq épitopes de l'antigène selon la nature polyclonale ou monoclonale de l'anticorps et de la forme circulante du PSA.

Un étalon international préparé à partir d'un mélange de PSA-L (10 %) et de PSA-ACT (90 %) permet de minimiser les différences de réponses intertechniques. La composition de l'étalon de référence correspond à la proportion moyenne de formes libre et liée contenues dans les sérums des patients cancéreux.

I.3.6. Modalités optimales du dépistage

Les différentes associations d'urologues recommandent la pratique d'un dépistage annuel à partir de 50 ans ou 45 ans chez les hommes à risque (afro-antillais, antécédent familial) jusqu'à 75 ans [25, 74]. En effet, à partir de 50 ans le risque de CaP devient significatif et après 75 ans l'espérance de vie devient trop réduite pour bénéficier d'un traitement curatif. Cependant, le rythme de réalisation des tests de dépistage et les indications des biopsies pourraient probablement être adaptés aux facteurs de risque individuels : l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux.

Certains auteurs s'intéressent à d'autres modalités de dépistage du CaP, dont l'objectif serait de réduire son coût en améliorant son rendement. La fréquence du dépistage pourrait ainsi être adaptée à la valeur initiale du PSA [25].

Ainsi, il semble que l'intervalle entre deux tests puisse être augmenté chez les hommes ayant une valeur de PSA initiale basse. Par exemple, certains experts suggèrent que si à 45 ans le PSA initial est inférieur à 0,6 ng/ml, le prochain test de dépistage pourrait n'être réalisé que seulement cinq ans plus tard [25, 75].

Si après 50 ans, la valeur de PSA initiale est inférieure à 1 ng/ml, la pratique des tests de dépistage pourrait être espacée tous les deux ans [25, 74].

I.3.7. Polémique sur le dépistage du CaP

Le dépistage du CaP a été largement promu depuis le début des années 1990 malgré l'absence de preuves de son efficacité selon les critères développés en 1968 par Wilson et Jungner. , il reste un sujet de controverse active [59, 76].

L'intérêt d'un dépistage précoce du CaP chez les hommes de plus de 50 ans, par TR et mesure du PSA fait l'objet d'un débat depuis de nombreuses années. S'il est clair qu'il entraîne une augmentation du nombre de cancers précoces diagnostiqués, le bénéfice à long terme sur la mortalité n'avait jusqu'à présent pas été clairement démontré. Les opposants à un tel dépistage avancent les risques de surdiagnostics (cancers diagnostiqués qui seraient restés

silencieux du vivant de l'individu) et surtout de surtraitements (cancers n'ayant aucun impact sur le pronostic de la maladie) [77].

La publication en 2009 des résultats des deux grands essais randomisés Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) et European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) sur le sujet a relancé le débat avec des résultats contradictoires.

Ainsi, dans l'ERSPC, le dépistage de masse a permis une réduction significative de la mortalité spécifique de 20 % pour un suivi moyen de neuf ans (Tableau 3). Il apparaît dans cette étude que pour éviter un décès par CaP, il a fallu dépister 1 410 sujets (avec pour chacun en moyenne 1,7 test/9 ans), diagnostiquer et traiter 48 patients. Cela s'explique très probablement par le taux relativement élevé de CaP « indolents » estimé à 40 à 50 % dans cette étude [78, 79].

L'étude PLCO en revanche n'a pas permis d'identifier une différence significative de mortalité spécifique entre les deux groupes [78, 80].

Les hypothèses pour cette discordance sont pour l'étude PLCO [78]:

- l'association PSA seuil à 4 ng/ml + TR moins sensible que le seuil à 3 ng/ml qui, pour ce dernier, sélectionne des CaP à meilleur pronostic ;
- un taux de contamination élevé du groupe témoin (d'au moins 40 %) diluant ainsi le bénéfice potentiel dans le groupe dépisté ;
- un taux élevé de participants (44 %) dans chaque groupe ayant déjà bénéficié avant l'étude d'un ou plusieurs dosages du PSA, sélectionnant ainsi des sujets à risque plus faible de CaP ;
- l'amélioration des techniques thérapeutiques pendant l'étude a pu diminuer dans les deux groupes le nombre de décès et masquer un bénéfice possible du dépistage ;
- enfin, le suivi pourrait être insuffisant pour voir apparaître une différence bien que les résultats à dix ans, disponibles pour 67 % des sujets inclus, ne montrent pas de différence (un suivi à 13 ans pour la totalité de la population est prévu).

Ainsi, la controverse persiste, avec, d'une part, la difficulté de mettre au point ce type d'étude (plusieurs centaines de milliers de patients nécessaires, suivi long, problème de compliance des dépistés, de contamination du groupe témoin) et, d'autre part, une différence de mortalité en cas de dépistage de masse, mais au prix d'une forte proportion de CaP indolents au diagnostic (40-50 %) et malgré tout d'une réduction de mortalité de seulement 20% attestant que malgré le dépistage précoce, 80 % des décès à neuf ans n'ont pu être évités [81]. Cela explique donc l'importance cruciale de développer des programmes de recherche pour caractériser les formes agressives de ce cancer afin d'en permettre un diagnostic et un traitement précoce pour diminuer la mortalité de ces formes.

Tableau 3. Principales caractéristiques et résultats des études PLCO et ERSPC

Etude	Date Random	Dépistés vs témoins	Age	Outils	Indications de Biopsie	Suivi médian	Contamination du groupe	CaP diag. dépistés vs témoins
ERSPC	A partir de 1994	72890 vs 89353	55-69	PSA / 2 à 4 ans* TR **	PSA > 3 ng/ml***	9 ans	20%	5990(8,2%) vs 4307(4,8%)
PLCO	1993-2001	38343 vs 38350	55-74	PSA annuel 6 ans TR annuel 4 ans	PSA > 4 ng/ml Anomalie TR	11,5 ans	40-52% (PSA) 41-46% (TR)	2820 vs 2322 (ratio 1,22*)

ERSPC : * 4 ans pour 6 des 7 centres ; ** selon les centres, le taux de PSA et la période ;

*** pour la majorité des centres.

PLCO : * IC 95% (1,16-1,29).

I.3.8. Optimisation des performances du PSA

Une façon d'améliorer la valeur informative du PSA a été de créer des outils biologiques dérivés du PSA simples à utiliser, donc facilement applicables, qui sont: pondération du PSA, la densité du PSA (DPSA), la densité du PSA de la zone de transition (PSAD-ZT) et la vélocité annuelle du PSA (PSAV).

En outre, des améliorations dans la mesure des isoformes du PSA ont permis la mesure du PSA-L et de son rapport au PSA-T (PSA L/T) [82].

I.3.8.1. Pondération du PSA

L'augmentation du volume prostatique avec l'âge (et par conséquent du PSA), principalement du fait de l'HBP, a conduit certains à proposer des valeurs normales de PSA en fonction de l'âge, au delà desquelles des biopsies seraient indiquées. L'intérêt est principalement d'améliorer la détection des cancers chez les patients jeunes dans le cadre d'une politique de dépistage, et d'épargner des biopsies inutiles chez les patients plus âgés [49] (Tableau 4).

Tableau 4. Valeurs de référence selon l'âge [83]

Age (ans)	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 - 79
PSA (ng/ml)	0 – 2,5	0 – 3,5	0 – 4,5	0 – 6,5
Volume prostatique (ml)	13 – 51	15 – 60	17 – 70	20 - 82

I.3.8.2. Antigène spécifique de la prostate complexé

Le cPSA est la fraction du PSA qui augmente en cas de CaP. Djavan et al. ont montré que les valeurs limites de cPSA de 3,06 et 2,52 ng/ml procurent respectivement, une sensibilité de dépistage du CaP de 90 % et 95 %, et évitent une biopsie inutile dans 20,3 % et 9,1 % des cas [57]. Partin et al. ont prouvé qu'il y a une amélioration significative de la spécificité du cPSA par rapport au PSA-T de 6,2 à 7,9 %, pour un PSA-T compris entre 2,0 et 10 ng/ml [57, 84]. Pour une valeur limite de cPSA de 2,1 ng/ml, Horninger et al. ont obtenu

une sensibilité de 86 % et une spécificité de 34,2 % dans le dépistage du CaP chez des sujets dont le PSA-T était compris entre 2,0 et 4,0 ng/ml [57].

D'autres études ont révélé que le cPSA a une spécificité meilleure que le PSA-T et équivalente au rapport PSA L/T pour la détection du CaP chez les hommes ayant un taux de PSA-T compris entre 2,0-4,0 ng/ml, et permet ainsi une réduction du nombre de biopsies inutiles [85, 86].

Des études prospectives multicentriques européennes confirment que le cPSAD (Densité du cPSA correspondant à la valeur du cPSA rapporté au volume prostatique) serait le marqueur le plus spécifique, particulièrement pour les patients ayant un volume prostatique inférieur à 45 cm³ et qu'il serait supérieur au PSA-T, au cPSA et au rapport PSA L/T [66] (Tableau 5).

Tableau 5. Spécificité du PSA-T, cPSA, PSA L/T, c/PSA-T, et cPSAD pour une sensibilité de 95 % [66].

Paramètres	DJAVAN [87]		SÖZEN [88]	
	Valeur seuil	Spécificité (%)	Valeur seuil	Spécificité (%)
PSA-T (ng/ml)	2,84	4,2	2,91	5,9
cPSA (ng/ml)	2,52	9,1	1,67	8,9
PSA L/T(%)	7,1	7,7	38,8	6,0
c/tPSA (%)	70,5	11,8	32,1	9,2
cPSA D (ng/ml/cm3)	0,059	11,7	0,05	21,4

Le dosage du cPSA peut présenter l'intérêt de ne faire qu'un dosage au lieu de deux (PSA-T et PSA-L) et de s'affranchir des variations inter et intra-tests de la mesure de la fraction libre du PSA du fait d'une plus grande stabilité du cPSA en cas de conservation [66].

En revanche plusieurs autres études n'ont pu mettre en évidence une augmentation significative de la spécificité du cPSA par rapport au PSA-T [57].

1.3.8.3. Densité PSA

Elle est définie par le rapport entre le PSA et le volume prostatique mesuré par échographie endorectale, sachant que le PSA est produit de manière plus importante par le tissu cancéreux que par le tissu hyperplasique [4].

Plusieurs études ont montré que la valeur du PSAD était plus élevée en cas de CaP (> 0,10 ou 0,15) que d'HBP, et pourrait donc améliorer la spécificité du PSA-T [14, 89].

Une étude prospective menée à l'hôpital militaire Moulay-Ismaïl (Maroc) a démontré que la valeur de la PSAD augmente la spécificité du diagnostic, qui est de 72 % par l'utilisation du PSA-T seul et de 92 % par l'utilisation de PSAD [90].

D'autres études rapportent que la spécificité du PSAD serait comprise entre 20 et 37 % avec une sensibilité supérieure à 90 % pour une valeur limite de PSAD de 0,10 ng/ml/cm³; la PSAD permettrait d'éviter 20 à 37 % des biopsies négatives avec un taux maximal de cancer non dépisté de 10 % [57]. Cependant Catalona et al. n'y trouvent pas d'avantage par rapport à l'usage du rapport PSA L/T [49].

L'intérêt de ce paramètre complémentaire du PSA-T, pour la prédiction de la présence de cancer sur les biopsies, n'a pas été confirmé dans toutes les publications essentiellement du fait de l'erreur liée à l'imprécision de mesure du volume prostatique, ainsi son utilisation reste discutée [49].

1.3.8.4. Densité du PSA de la zone de transition (PSAD-ZT)

La détermination du volume de la zone de transition par échographie serait moins imprécise que le volume total, ce qui rendrait plus fiable ce paramètre. Entre 4 et 10 ng/ml, la prise en compte de ce paramètre en plus du PSA-L augmenterait la valeur prédictive pour le diagnostic du CaP [49].

Djavan et al. ont montré une augmentation de l'efficacité de la Densité du PSA de la zone de transition (PSAD-ZT) par rapport à la PSAD chez les sujets dont le PSA-T est situé entre 4,0 et 10,0 ng/ml. L'utilisation d'une limite de PSAD-ZT de 0,25 correspond à une spécificité de 47 % avec une sensibilité de 95% [57].

L'utilisation de la PSAD-ZT dans le dépistage du CaP est préconisée chez les sujets dont le PSA est bas et la prostate de volume supérieur à 30 ml. La PSAD-Z T a aussi été étudiée pour déterminer les indications des biopsies multiples. Les auteurs conseillent de répéter la biopsie chez les sujets dont le PSA est situé entre 4,0 et 10,0 ng/ml quand le PSAD-ZT est supérieur à 0,26 ng/ml/cm³, ou bien lorsque le %PSA-L est inférieur à 30 % [57].

1.3.8.5. Vitesse du PSA

C'est la mesure de l'augmentation moyenne annuelle du PSA au cours de dosages successifs (en général trois sur une période de 18 mois). La vitesse du PSA (PSAV) normale est estimée à 0,04 ng/ml/an. En effet, il a été montré que contrairement à l'HBP, la majorité des cancers ont une vitesse du PSA supérieure à 0,75 ng/ml/an [49]. Il a été également montré qu'une vitesse supérieure à 0,75 ng/ml/an chez des hommes ayant un PSA-T initial inférieur à 4 ng/ml était un marqueur d'évolution vers le cancer (sensibilité : 79 % et spécificité : 66 %) [91].

Carter et al. et d'autres auteurs ont montré qu'une augmentation de 0,75 ng/ml/an du PSA sérique peut identifier les sujets qui développeront ou qui ont déjà développé un CaP. D'autres études mettent en discussion l'utilité de la PSAV, du fait de sa variabilité individuelle (biologique) et entre deux analyses (analytique), en particulier pour des intervalles de temps brefs et PSA bas. De plus, le dosage précis de la PSAV nécessite des prélèvements longitudinaux sur plusieurs années [57].

1.3.8.6. Rapport PSAlibre/PSAtotal

Le PSA existe dans le sérum sous forme « libre » et sous forme « liée ».

En cas de cancer prostatique, la fraction de PSA « lié » augmente et la fraction « libre » diminue, à l'inverse des taux de PSA « lié » et « libre » des patients atteints d'HBP [51]. Par conséquent, le rapport PSA libre/PSAtotal (PSA L/T) devrait être un outil permettant de mieux discriminer ces deux populations. Ce rapport est utilisé pour poser l'indication des biopsies lorsque le PSA-T était compris entre 4 et 10 ng /ml (ou entre 2,5 et 10 ng/ml pour d'autres équipes), surtout en cas d'hypertrophie prostatique volumineuse au TR [33].

Il augmente la spécificité du marqueur, mais seulement pour des PSA totaux inférieurs à 10 ng/ml, et permet d'éviter environ 20 % de biopsies inutiles [47].

Une méta-analyse portant sur plus de 40 études a montré que pour des taux de PSA de 4 à 10 ng/ml, une valeur seuil de PSA L/T à 25 % permettait d'obtenir une sensibilité de 95 % et une spécificité de 18 %. Dans la tranche de PSA de 2 à 4 ng/ml, une valeur seuil à 28 % permettait d'obtenir une sensibilité de 95 % pour une spécificité de 6 % (Tableau 6) [61, 66, 78, 92].

Des données de la littérature ont permis de définir en fonction du rapport PSA L/T une estimation du risque de cancer [33]:

- 56 %: PSA L/T inférieur à 10 %;
- 28 %: 10 % < PSA L/T < 15 %;
- 20 %: 15 % < PSA L/T < 20 %;
- 16 %: 20 % < PSA L/T < 25 %;
- 8 %: PSA L/T supérieur à 25 %;
- au-delà de 25 %, les biopsies ne seraient pas justifiées d'emblée.

Les limites du rapport PSA L/T sont liées à l'hétérogénéité existant entre les différents kits de dosage commercialisés, expliquant l'utilisation de différents seuils dont certains n'ont jamais réellement été évalués [93, 94]. Roddam et al. soulignent également cette hétérogénéité sur une méta-analyse avec une limite liée également au peu d'études évaluant ce rapport pour un PSA compris entre 2 et 4 ng/ml [93, 95].

Tableau 6. Spécificité du rapport PSA L/T, selon la sensibilité et la tranche de PSA-T étudiée [66].

Sensibilité (%)	PSA-T : 2-4 ng/ml		PSA-T : 4-10 ng/ml	
	Valeur seuil du rapport (%)	Spécificité (%)	Valeur seuil du rapport (%)	Spécificité (%)
95	28	6	25	18
97,5	28	2	26	10

II. Biopsie Prostatique

Le diagnostic du CaP suspecté devant une élévation du taux de PSA sérique et/ou une anomalie au TR repose sur une confirmation histologique par la réalisation de biopsies prostatiques.

II.1. Indications de la biopsie prostatique

Dans le cadre du dépistage du CaP, la biopsie prostatique est effectuée dans les cas suivants:

- Anomalie du TR: induration, nodules...

Un TR suspect conduit systématiquement à des biopsies prostatiques quelque soit la valeur du PSA [49].

- $\text{PSA-T} > 4 \text{ ng/ml}$ ou $> 2,5$ (pour d'autres équipes) avec un rapport $\text{PSAL/T} < 25\%$ [96]:

Globalement, le taux de détection CaP augmente en fonction du taux de PSA: un homme sur dix a des biopsies positives en cas de PSA entre 2,5 et 4 ng/ml, contre un homme sur trois pour un PSA supérieur à 4 ng/ml. Pour un PSA entre 4 et 10 ng/ml un homme sur quatre a des biopsies positives pour atteindre 50 à 70 % au-dessus de 10 ng/ml.

Il a été montré que 22 à 27 % des biopsies réalisées pour un PSA entre 2,5 et 4 ng/ml et un ratio $\text{PSA L/T} < 27\%$, pouvaient détecter un cancer et que parmi ces tumeurs, 80 % étaient cliniquement significatives [49].

L'abaissement du seuil en dessous de 4 ng/ml est particulièrement utile dans les groupes à risque ethnique ou familial [49, 97].

- $\text{PSAV} > 0,75 \text{ ng/ml/an}$ même si la valeur de PSA-T se situe en dessous de 4 ng/ml [98].

Par ailleurs une étude a conclu qu'il serait raisonnable d'indiquer la biopsie prostatique pour un seuil de PSA compris entre 2,0 et 2,5 ng/ml et un seuil de PSAV inférieur au seuil habituel de 0,75 ng/ml/an chez les hommes de moins de 50 ans dans la pratique quotidienne [99].

Tableau 7. Indications des biopsies prostatiques en fonction des taux de PSA-T et PSA du rapport L/T (toucher rectal non suspect) [49]

		PSA-T	
		2,5-3,9 ng/ml	4-10 ng/ml
PSA L/T	< 15%	Biopsies	Biopsies
	15-25%	Surveillance	Biopsies
	> 25%	Surveillance	Surveillance (HBP associée)

II.2. Modalités de réalisation de biopsie prostatique

L'information du patient doit être préalable à l'acte de biopsie et délivrée en consultation par le médecin indiquant les biopsies. La recherche de facteurs de risque de complications (allergique, hémorragique, infectieux) repose sur l'interrogatoire ciblé et se fait par le médecin lors de la consultation préalable [61]. Les contre-indications temporaires sont les traitements anticoagulants et antiagrégants [49].

Une antibioprophylaxie est recommandée par prise unique de fluoroquinolone de deuxième génération par voie orale. Les biopsies doivent être réalisées dans le cadre d'un soin externe pour en assurer la sécurité. Une anesthésie locale par bloc péri-prostatique, la voie transrectale et le guidage échographique sont recommandés.

II.3. Technique

Une sonde échographique de fréquence élevée (7 Mhz) est utilisée, permettant une analyse fine de l'échostructure du parenchyme prostatique et des vésicules séminales. L'examen réalisé en coupes transversales et sagittales distingue aisément la prostate périphérique (siège préférentiel des adénocarcinomes) et la zone de transition. La mesure du volume prostatique est facilement effectuée par la mesure des diamètres antéropostérieurs, tranverses et de la hauteur [49] (Figure 8).

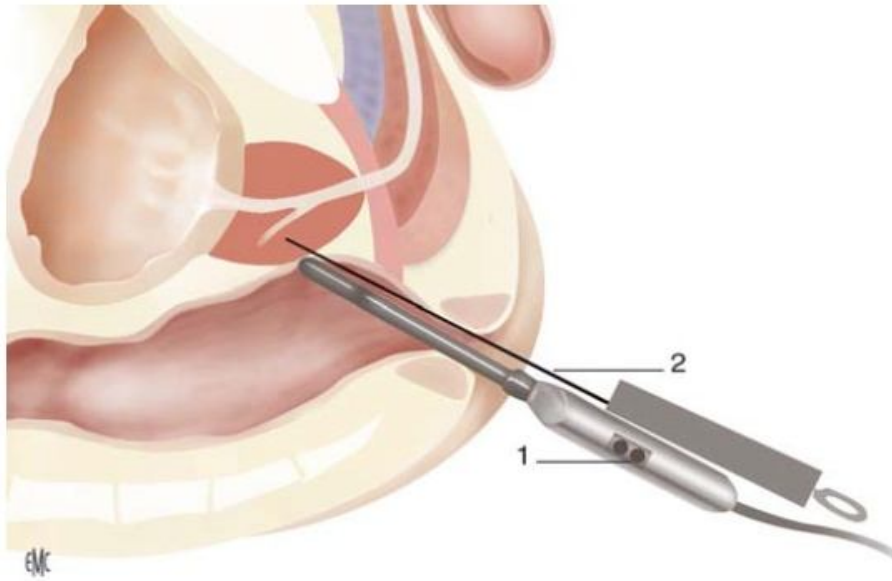


Figure 8. Biopsie échoguidée par voie rectale.

1. Sonde d'échographie 2. Aiguille [100]

II.3.1. Première biopsie

Le protocole classique comporte six biopsies en sextant trois à gauche, trois à droite, de l'apex à la base, ce schéma n'est plus approprié en raison d'un taux de détection inférieure de 30% par rapport aux autres schémas étendus [61].

La tendance actuelle est à la multiplication du nombre de biopsies, afin d'en optimiser le rendement (amélioration de 20% environ).

Ainsi ajoute-t-on six biopsies aux précédentes, de la zone périphérique et/ou des anomalies palpées. Le nombre de biopsies réalisées actuellement est d'environ 10 à 12 par patient.

II.3.2. Biopsie itératives

Après une première série de biopsies négatives chez des patients ayant toujours des anomalies évocatrices d'un CaP, aussi bien cliniques que biologiques, de nouvelles biopsies doivent être proposées [100]. Cette deuxième série de biopsie est recommandée dans les 3 à 6 mois après la première.

Une importante étude estime à près de 25 % le taux de cancers non diagnostiqués lors de la première série de biopsies [101], alors que la deuxième série de biopsies permet de diagnostiquer entre 10 % et 35% de cancers prostatiques [100, 102].

II.4. Incidents et complications de la biopsie prostatique

Bien que la biopsie prostatique rectale soit un geste peu morbide, de nombreuses complications ont été rapportées.

La biopsie prostatique engendre fréquemment des incidents bénins dont les patients doivent être informés. Les complications sont mineures dans la grande majorité des cas. Le taux de complications graves après biopsie a été estimé à moins de 2 % [103].

En cours de procédure, un saignement extériorisé par l'anus peut survenir, nécessitant une compression manuelle [49].

- Les complications mineures:

La rectorragie et l'hématurie macroscopique peuvent durer de 3 à 7 jours après l'examen chez 50 % des patients [103].

La rectorragie est exceptionnellement préoccupante au point de nécessiter un geste endorectal d'hémostase (compression au doigt ou suture chirurgicale). L'hématurie nécessite très rarement un décaillotage vésical.

L'hémospermie est plus rare (environ 30 % des cas), mais peut durer jusqu'à un mois après l'examen.

Les autres complications rencontrées sont représentées par le malaise vagal (dans 8 % des cas au cours de l'examen), la dysurie et la rétention aiguë d'urine [49, 103].

La biopsie prostatique induit dans 96 % des cas une douleur qui est intense dans environ 20 % des cas, une incommodité et l'embarras. De plus, l'attente des résultats de la biopsie est source d'une grande anxiété chez les patients [104].

- La seule complication grave de la biopsie prostatique est infectieuse, malgré l'antibioprophylaxie. Il peut s'agir d'une prostatite ou d'une bactériémie, voire d'une

septicémie avec ses risques de choc septique. Si la température dépasse 38,5, une hospitalisation est nécessaire pour mettre en place une perfusion d'antibiotiques.

La biopsie est donc réalisée avec une consigne stricte qui est d'appeler le médecin référent dès que surviennent les signes infectieux [103].

II.5. Classification TNM du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate peut se présenter sous différentes formes selon le site d'origine dans la prostate. Le cancer est souvent multicentrique et se développe à partir de lésions précancéreuses intracanalaires: néoplasie intra-épithéliale de haut grade, (HGPIN) (High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia) des Anglo-saxons [105].

Classification TNM 2009 [61, 106]

Classification clinique (cTNM)

•T Tumeur primitive

TX: tumeur primitive non évaluée

T0: tumeur primitive non retrouvée

T1: tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie

- T1a: tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué
- T1b: tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué
- T1c: tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du taux des PSA.

La classification de l'American Joint Committee intègre le score de Gleason pour différencier le T1a du T1b:

- T1a < 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5.
- T1b > 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5.

T2: tumeur limitée à la prostate

- T2a: tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
- T2b: tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes
- T2c: tumeur atteignant les deux lobes

T3: extension au-delà de la capsule

- T3a: extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale
- T3b: extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale

T4: tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou paroi pelvienne)

• **N Ganglions régionaux**

NX: ganglions régionaux non évalués

N0: absence de métastase ganglionnaire régionale

N1: atteinte ganglionnaire régionale

N1 mi: métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel)

• **Métastases à distance**

MX: métastases à distance non évaluées

M0: absence de métastase à distance

M1: métastases à distance

M1a: atteinte des ganglions non régionaux

M1b: atteinte osseuse

M1c: autres sites

Classification pathologique (pTNM)

•pT Tumeur primitive

pT0: absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale

pT2: tumeur limitée à la prostate

- pT2a: tumeur limitée à un demi-lobe ou moins
- pT2b: tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe, mais pas des deux lobes
- pT2c: tumeur bilatérale

pT3: extension extra-prostatique

- pT3a: extension extra-prostatique uni ou bilatérale incluant le col vésical
- pT3b: envahissement des vésicules séminales uni ou bilatérale

pT4: envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou paroi pelvienne)

•Reliquat tumoral postopératoire

L'absence ou la présence d'un reliquat tumoral après prostatectomie totale (statut des marges chirurgicales) est décrite dans la classification Union for International Cancer Control (UICC) à l'aide du symbole R. Son emploi, facultatif, précise le statut tumoral après le traitement pour une meilleure prédiction du pronostic.

Les marges après prostatectomie totale sont identifiées comme suit:

Rx: présence de résidu tumoral non évaluée

R0: absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique

R1: reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu)

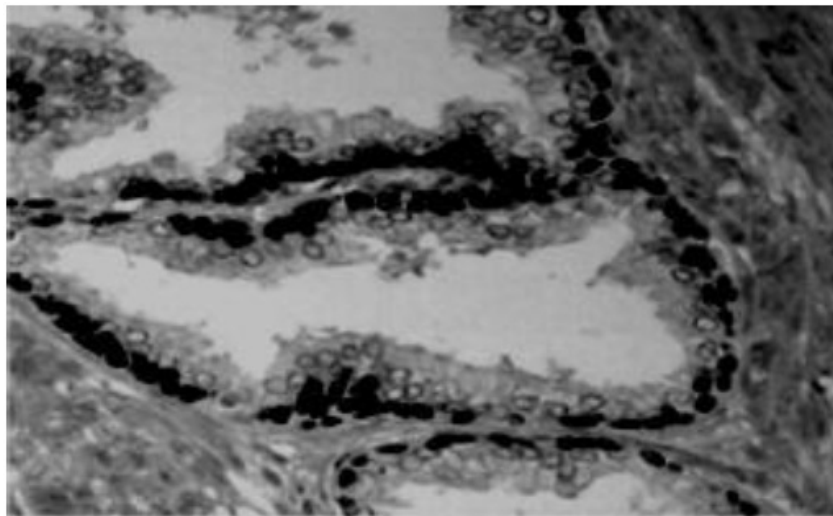
R2: reliquat tumoral macroscopique

II.6. Score de Gleason

A partir de l'analyse des ponctions biopsies prostatiques, le pathologiste doit affirmer le diagnostic éventuel de cancer, et donner des renseignements pronostiques tels que le score de Gleason, le pourcentage de tumeur, ou une extension extra-prostatique. Le score de Gleason est un système de grading histopronostique permettant d'évaluer l'agressivité et l'évolutivité du cancer prostatique [107]. Il distingue 5 grades, en fonction du degré de différenciation de la tumeur de CaP et varie de 1 à 10 : plus il est élevé, plus les cellules sont anormales et plus le cancer présente de risques [5] (Figure 9).

Il s'établit en effectuant la somme des deux grades les plus représentés dans un ordre décroissant. Il est recommandé de rapporter le score observé biopsie par biopsie [61]. L'intérêt de ce score est qu'il tient compte de l'hétérogénéité du CaP. Son inconvénient est qu'il ne traduit pas l'éventuelle présence d'un petit contingent de haut grade 4 ou 5 [14].

Cellule normale



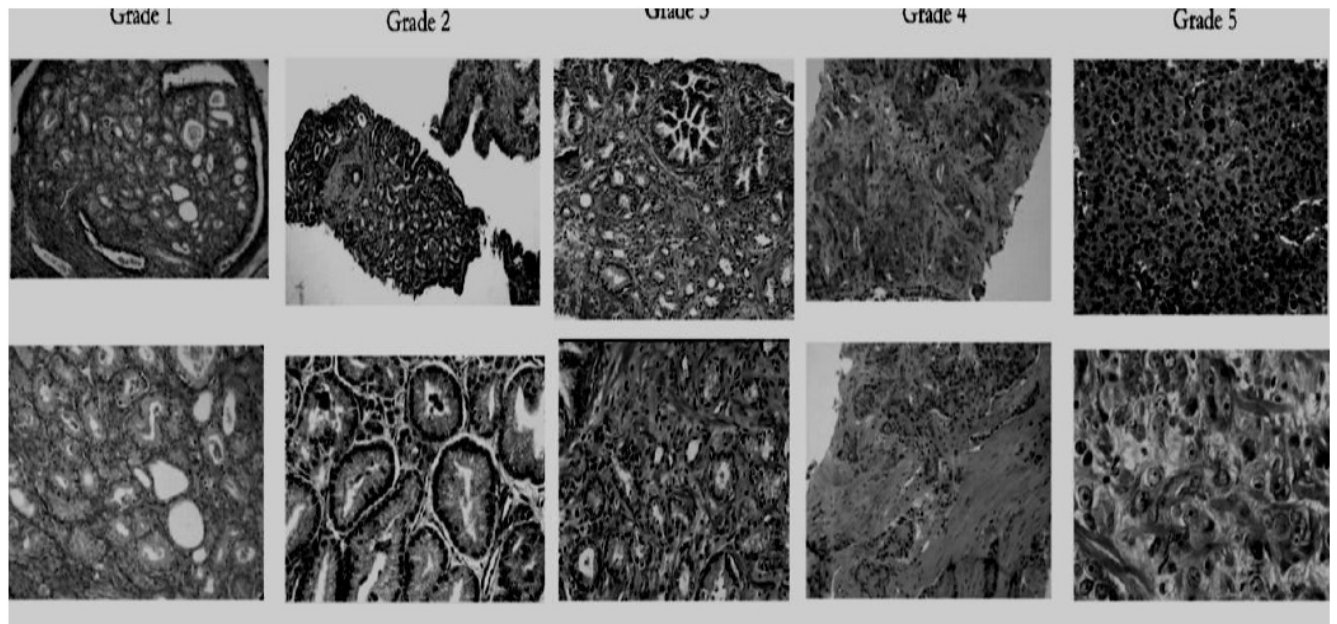


Figure 9. Aspect histologique du cancer de prostate de grade de Gleason 1 à 5 [107]

Tableau 8. Classification histologique de Gleason [14]

Grade	Glandes tumorales/épithélium	Aspects histologiques
1	Prolifération monotone de glandes simples, arrondies, plus dispersées	Nodules arrondis aux bords bien dessinés
2	Glandes simples, arrondies, plus dispersées.	Masses vaguement arrondies, aux bords mal définis
3A	Glandes simples, de taille moyenne, de forme, de taille et d'espacement irréguliers.	Masses irrégulières aux bords déchiquetés
3B	Glandes simples, de taille moyenne, de forme, de taille et d'espacement irréguliers.	Masses irrégulières aux bords déchiquetés.
3C	Massifs épithéliaux cribriformes ou papillaires, à bords irréguliers.	Zones irrégulières constituées de cylindres et massifs arrondis.
4A	Massifs épithéliaux de glandes fusionnées.	Massifs et cordons irréguliers de glandes fusionnées.
4B	Même aspect que 4A, avec présence de cellules claires.	Massifs et cordons irréguliers. Aspect « d'hyper-néphrome. »
5A	Massifs arrondis, papillaires ou cribriformes avec nécrose centrale.	Cylindres et massifs arrondis disposés de façon variable, avec nécrose (« comédocarcinome »)

*Chapitre III:
Nouveaux Bio-marqueurs
du cancer de la prostate*

Le CaP est dépisté par le dosage de PSA dans le sérum. Bien que ce marqueur se soit imposé comme un bon instrument de dépistage du CaP, au-dessus de 4,0 ng/ml, sa spécificité est plus problématique. Chez les hommes qui ont un PSA compris entre 4,0 et 10 ng/ml (c'est-à-dire la « zone grise de diagnostic »), sa valeur prédictive reste faible (18 à 25 %), elle s'accompagne en effet d'un taux de biopsies négatives de 45 à 70 % [57, 108]. Ces biopsies négatives peuvent a posteriori être considérées comme évitables : elles auraient pu ne pas être réalisées si le dosage sérique du PSA avait été parfaitement discriminant, de plus 15% des patients ayant un CaP ont un PSA inférieur à 4 ng/ml [4].

Donc, la capacité de ce marqueur à différencier un CaP d'une affection bénigne comme une simple hyperplasie ou une prostatite n'est pas très élevée [57]. Par conséquent, on inquiète souvent les patients sans raison, et on leur inflige bien souvent les effets secondaires d'inutiles biopsies. Une autre limite du dosage du PSA est le diagnostic possible de cancers indolents, non évolutifs [108].

Différents moyens sont ainsi proposés pour augmenter la sensibilité permettant ainsi de détecter plus de cancer, voir la spécificité visant à diminuer le nombre de biopsies inutiles, même d'identifier précisément les patients qui ont un CaP évolutif. Qu'il s'agisse de la vélocité, du PSA ajusté à l'âge, du rapport PSA L/T ou du PSAD, aucun de ces paramètres ne s'avèrent réellement plus efficaces.

Le souci d'améliorer la sélection des patients justifiant de la réalisation de biopsies de prostate explique l'ensemble des recherches en cours sur les nouveaux bio-marqueurs aux performances supérieurs, qu'ils soient sériques (ProPSA, EPCA-2 et AMACR) ou urinaires (PCA3, Gènes de Fusion et AMACR), parallèlement à celles effectuées dans le domaine de l'imagerie, tout en gardant à l'esprit le coût de ce diagnostic [93].

I. Bio-marqueurs sériques

L'introduction de bio-marqueurs sériques a révolutionné le diagnostic des patients atteints de CaP.

I.1. Pro PSA

I.1.1. Définition et formes tronquées du proPSA

Le PSA est sécrété par les cellules épithéliales de la prostate à partir du pré-pro PSA. Le pré-pro PSA est synthétisé avec une séquence N-terminale de 17 acides aminés. Celle-ci est clivée pour donner naissance à une protéine inactive de 244 acides aminés : le proPSA (pPSA).

Le pPSA, qui est une forme moléculaire distincte du PSA-L, est le précurseur du PSA, présentant en partie N-terminal un pro-peptide de sept acides aminés [109].

Lors de l'étape de maturation du pPSA, le pro-peptide est clivé par l'activité protéolytique de l'hK2, ce clivage survient généralement entre l'arginine, en position 7, et l'isoleucine, en position 8 pour générer une molécule de PSA mature qui représente la protéine active [66, 110]. Un clivage partiel du pro-peptide peut avoir lieu, il en résulte plusieurs isoformes de pPSA qui sont retrouvées dans la circulation. Celles-ci possèdent un peptide leader de un à cinq acides aminés au lieu des 7 acides aminés de la séquence native ((-7) pPSA) et elles n'ont pas d'activité enzymatique [60, 109]. On les nomme en considérant le nombre d'acides aminés présent au niveau du peptide leader : par exemple, la forme native qui possède les sept acides aminés est également notée (-7) pPSA, celle qui possède seulement deux acides aminés (arginine et sérine) est notée (-2) pPSA [60] (Figure 10).

Les formes (-7) et (-5) du pPSA ne sont pas différenciables biochimiquement et sont reconnues par l'anticorps anti (-7) pPSA. Ces deux formes, désignées par le terme (-5/-7) pPSA, sont activées par la hK2. A l'inverse, les formes (-4) et (-2) du pro PSA ne sont pas activées par l'hK2, et ont des particularités biochimiques distinctes et nécessitent des tests de dosages immunologiques spécifiques [66, 109].

Par ailleurs, la vitesse de transformation du pPSA en PSA diffère selon la forme du pPSA : il faut moins d'une heure pour les formes (-5) et (-7) pPSA, deux heures pour la forme (-4). Les formes (-2) et (-1) ne sont quant à elles converties ni par la hK2, ni par la trypsine [60].

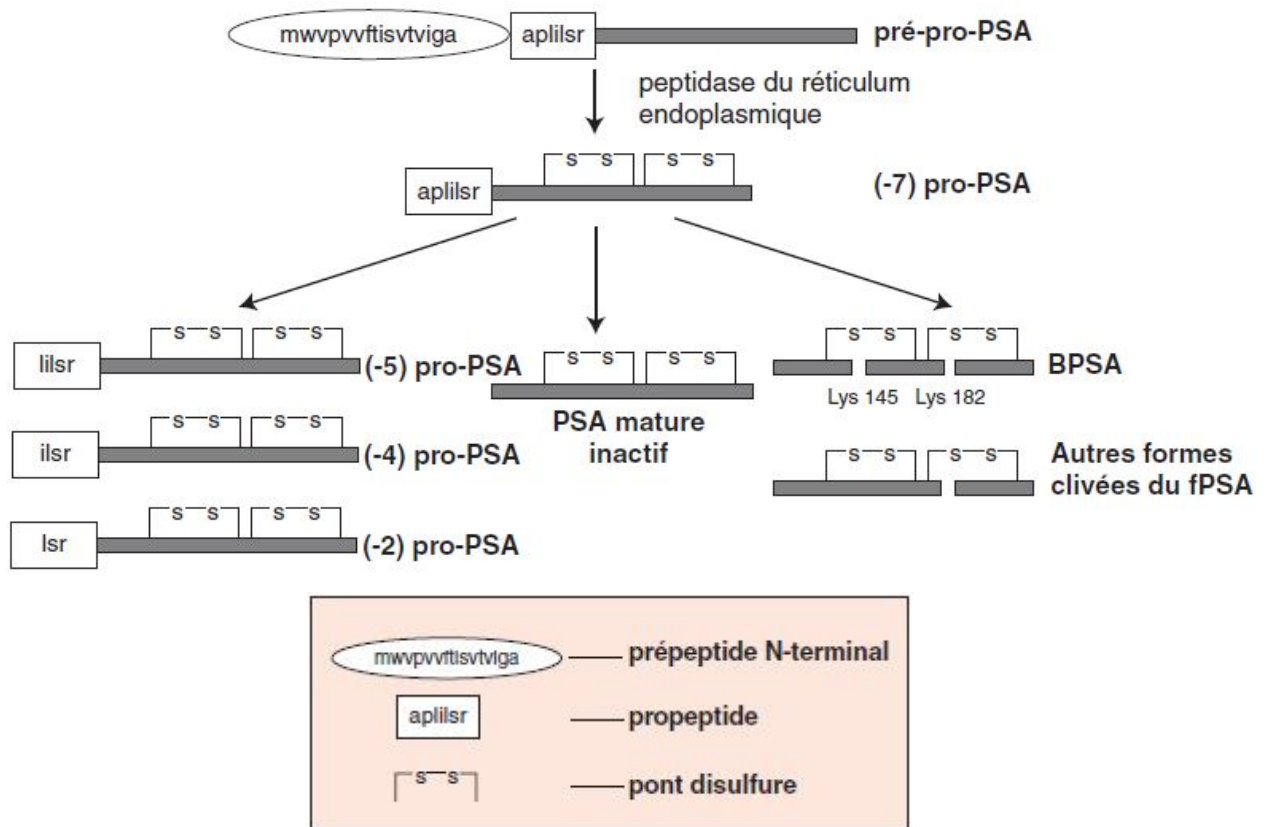


Figure 10. Structure des formes moléculaires du PSA-L [66, 111]

Le (-7) pPSA peut être transformé par une enzyme inconnue en (-2) pPSA, (-4) pPSA ou (-5) pPSA. D'après Gretzenberg

I.1.2. ProPSA et cancer prostatique : Mécanisme

L'élévation du taux sérique du PSA chez les patients porteurs d'un CaP est liée aux modifications des cellules de la membrane basale expliquant le passage dans la circulation du PSA actif ou complexé mais également du pPSA [112].

L'étude du métabolisme du PSA permet de comprendre les modifications des isoformes du PSA observées dans le CaP. Le lien entre le pPSA et le CaP n'est toujours pas connu mais certaines hypothèses ont été avancées pour expliquer la biosynthèse du PSA dans les tissus sains et pathologiques. Des études *in vitro* ont révélé que les isoformes tronquées du pPSA sont plus résistantes à l'activation en PSA mature. Ces constatations pourraient en partie expliquer que ces formes moléculaires sont augmentées en cas de cancer. De plus, il faut noter que le pPSA serait la seule forme du PSA-L qui augmenterait dans le CaP [66, 7, 71, 72].

Un modèle simple a été proposé, comme illustré sur la figure 11 [110]. Dans le tissu sain, l'épithélium glandulaire prostatique sécrète du pPSA, qui est libéré dans la lumière glandulaire où son propeptide est clivé par l'hK2 pour donner le PSA actif. Une première partie du PSA actif diffuse dans la circulation alors qu'une seconde partie est protéolysée dans la lumière glandulaire pour donner le PSA inactif qui retrouve la circulation générale sous forme de PSA-L. Dans le tissu prostatique tumoral, la perte de cellules de la membrane basale et les désordres architecturaux du tissu glandulaire pourraient entraîner une diminution du processus luminal d'activation du PSA à partir du pPSA, et expliquer l'augmentation des taux de pPSA dans le sang [66].

Les formes tronquées du pPSA : (-4) pPSA et (-2) pPSA, sont plus résistantes face à l'activation par la kallikréine ou la trypsine. Elles sont ainsi retrouvées en plus grande quantité dans le sang lors de CaP [72, 73].

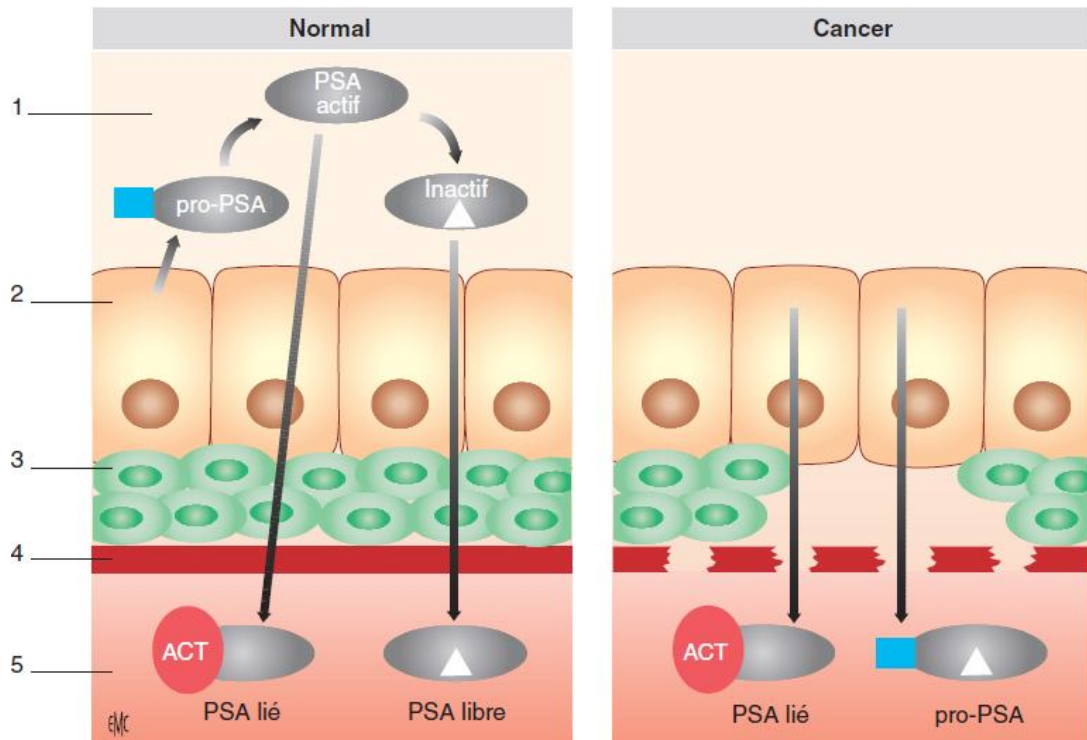


Figure 11. Modèle de synthèse du PSA dans les tissus sains et pathologiques, d'après Balk et al. [110]

1. Lumière glandulaire; 2. Épithélium glandulaire ; 3. Cellules basales ;
4. Membrane basale ; 5. Sérum.

I.1.3. Techniques de dosage du pPSA

La difficulté de la reconnaissance par les anticorps des différentes formes composant le

PSA-L réside dans le fait que ces structures moléculaires sont très proches. En effet, elles ne diffèrent la plupart du temps que de quelques acides aminés. Le dosage doit être spécifique des pPSA et ne reconnaître ni le cPSA, ni le PSA mature libre, ni le BPSA [60].

L'équipe de Mikolajczyk a produit des anticorps monoclonaux spécifiques du (-2) pPSA, du (-4) pPSA, du (-4/-7) pPSA, qu'elle a utilisé dans un western-blot. Cette technique peut être utilisée pour l'évaluation semi quantitative par densitométrie des différentes formes de pPSA. Il existe toutefois un frein à son utilisation en routine dans la mesure où de grandes

quantités de sérum sont nécessaires pour avoir une sensibilité suffisante au niveau du pPSA puisqu'il ne représente qu'une faible proportion du PSA-T.

Cette équipe a également mis au point des trousse pour le dosage du (-2) pPSA, du (-4) pPSA et du (-5/-7) pPSA. Le principe de ces trousse repose sur une technique immunométrique en sandwich, utilisant deux anticorps monoclonaux. L'anticorps de capture est un anticorps anti-PSA biotinylé fixé sur une micro-plaque. L'anticorps de révélation spécifique du pPSA d'intérêt utilise la fluorescence et est marqué à l'euporinium. Cette technique présente moins de 0,2 % de réactivité croisée avec le PSA intact et les autres formes de pPSA. La sensibilité est de 0,01 ng/ml et la sensibilité fonctionnelle est de 0,025 ng/ml [60, 113].

L'équipe de Mikolajczyk a également développé des anticorps pour réaliser de l'immunohistochimie sur des biopsies prostatiques. Cette méthode semble intéressante pour différencier les cellules cancéreuses des cellules saines par l'expression différente des pPSA, mais elle ne permet pas d'éviter la biopsie.

D'autres anticorps ont été développés, notamment par l'équipe de Bangma qui a produit un anticorps biotinylé anti-(-5,-6,-7) pPSA et l'a adapté sur un automate Roche [60, 114].

Une technique enzymatique de dosage du pPSA a été décrite par Niemelä et al. Elle utilise les propriétés protéolytiques du PSA sur un peptide de synthèse contenant un site de clivage spécifique de l'activité du PSA. Un anticorps de capture spécifique de la partie N-terminale du PSA-L est fixé sur microplaque pour assurer la spécificité du dosage. Cet anticorps, contrairement à la plupart des anti-PSA, augmente son activité enzymatique. Après des lavages successifs, seul le PSA-L de l'échantillon est fixé. On ajoute de l'hK2, qui clive les pPSA (-5), (-7) et (-4) présents en PSA actif. Un substrat fluorogène spécifique du PSA est ajouté, permettant de détecter l'activité protéolytique du PSA formé. Un étalonnage avec des protéines de concentration connue permet de doser globalement la fraction pPSA, mais toutefois sans le (-2) pPSA. Cette technique ne permet cependant pas de doser séparément les différents pPSA [60, 115].

Une autre technique pour évaluer la quantité des différents pPSA a été décrite. Une étape de séparation du PSA-L est effectuée grâce au test FPSA de Roche. Le PSA-L est capturé par un anticorps fixé sur des billes magnétique ce qui permet de le récupérer. Il est ensuite analysé par MALDI-TOF (Matrix assisted laser desorption ionization time of flight) pour déterminer les masses moléculaires des différentes protéines présentes dans la fraction «FPSA». Parallèlement, le PSA-L subit une électrophorèse sur gel SDS-PAGE en conditions réductrices puis une digestion sur le gel par l'endo-Lys C. Enfin, un séquençage des différentes bandes est effectué pour confirmer l'identification massive des pPSA. Cette technique est intéressante mais difficilement applicable en routine [60].

Actuellement, la société Beckman Coulter a développé un test Access Hybritech p2PSA pour doser spécifiquement le (-2) pPSA dans le sérum.

- Principe du test

Le test Access Hybritech p2PSA est un test immunoenzymatique à deux sites (type "sandwich"). Un échantillon est déposé dans une cuvette réactionnelle avec un conjugué anticorps monoclonal de souris anti-PSA-phosphatase alcaline, des particules paramagnétiques sensibilisées avec un anticorps monoclonal de souris anti-(-2) pPSA et un réactif bloquant. Le (-2) pPSA dans l'échantillon se lie à l'anticorps monoclonal

anti-(-2) pPSA immobilisé sur la phase solide alors que, en même temps, le conjugué anticorps monoclonal anti-PSA-phosphatase alcaline réagit avec des sites antigéniques différents sur la molécule de (-2) pPSA. Après incubation dans une cuvette réactionnelle, les matériels liés à la phase solide sont maintenus dans un champ magnétique tandis que les matériels non liés sont éliminés par lavage. Puis, le substrat chimioluminescent, Lumi-Phos* 530 est ajouté à la cuvette réactionnelle et la lumière générée par la réaction est mesurée à l'aide d'un luminomètre. La production de lumière est directement proportionnelle à la concentration de (-2) pPSA présente dans l'échantillon. La quantité d'analyse présente dans l'échantillon est déterminée à l'aide d'une courbe d'étalonnage multi-points mise en mémoire.

Dans le but d'améliorer les performances de cette isoforme et de discriminer les patients atteints de pathologies bénignes de la prostate (HBP) des patients atteints de CaP, la société Beckman Coulter a récemment développé une nouvelle approche avec un index appelé index Prostate Health Index (phi) qui combine par une formule mathématique, les données du PSA-T, du PSA-L et du (-2) pPSA : $(-2)pPSA/PSA-L) \times \sqrt{PSA-T}$ [73, 93, 116, 117].

I.1.4. Impact du proPSA et ses formes tronquées sur la détection du cancer de la prostate

I.1.4.1. ProPSA

Grâce au développement de tests immunologiques très spécifiques du PSA, de nombreuses études ont été conduites pour établir l'utilité clinique du pPSA dans le dépistage du CaP par rapport aux tests actuels de dosage du PSA [57].

En étudiant l'expression tissulaire du pPSA sur des pièces de prostatectomie radicale, Mikolajczyk et al. ont montré que l'expression du pPSA était plus élevée dans les zones de cancer que dans les zones non tumorales. Le pPSA représentait environ 3% du PSA-T dans le tissu cancéreux, alors qu'il était négligeable dans le tissu non tumoral [108].

Dans une cohorte prospective d'hommes enrôlés dans des protocoles de surveillance active pour le CaP, les taux de pPSA sériques et tissulaires au moment du diagnostic étaient associés à la nécessité de traitements ultérieurs [82, 118].

Par ailleurs, plusieurs études cliniques ont évoqué que l'utilisation du pPSA améliorait la détection du CaP. Sokoll et al ont évalué l'impact du pPSA sur la détection du CaP pour un PSA-T compris entre 2,5 et 4 ng/ml. Des échantillons de sérum provenant de 119 hommes (88 avec CaP, 31 sans CaP), prélevés avant biopsies, ont été étudiés. Le pPSA était défini par la somme des formes (-2), (-4) et (-7), et le pourcentage du pPSA par le rapport pPSA/PSA-L. Le PSA-T et le rapport du PSA L/T étaient similaires entre le groupe CaP et le groupe non-CaP. A une sensibilité de 75%, la spécificité était meilleure pour le pourcentage du pPSA que pour le rapport PSA L/T (59% versus 33%, $p < 0.0001$) [109].

Néanmoins, Une équipe allemande a réalisé une étude sur 2055 hommes dont 1046 avec un CaP. Dans cette cohorte, les taux de PSA-T variaient entre 0,28 et 81 ng/ml:

- 1727 hommes: PSA< à 10 ng/ml ;
- 2026 hommes: PSA< à 20 ng/ml.

Les membres de cette équipe ont évalué l'utilité diagnostique du pPSA par rapport au PSA-T et au PSA-L notamment. Ainsi, ils ont montré que lorsque le PSA-T est compris entre 2 et 4 ng/ml, le pPSA et le ratio pPSA/PSA-L n'apportaient pas d'amélioration par rapport au PSA et au ratio PSA L/T. En revanche, le pPSA et le rapport pPSA/PSA-L avaient un meilleur pouvoir discriminant lorsque le taux de PSA-T était compris entre 4 et 10 ng/ml [72].

L'impact du pPSA, en particulier son ratio pPSA/PSA-L, sur la détection du CaP a été étudié par Catalona et al sur une large cohorte de 1091 hommes avec des taux de PSA-T compris entre 2 et 10 ng/ml inclus dans un programme de dépistage [66, 72, 109, 119].

Cette cohorte a été divisée en deux groupes :

- groupe 1 : PSA-T entre 2 et 4 ng/ml comporte 320 patients sans CaP et 235 avec cette pathologie ;
- groupe 2 : PSA-T entre 4 et 10 ng/ml comporte 315 patients sans CaP et 221 avec cette pathologie.

Cette étude montre que pour une sensibilité de 90 %, dans le groupe 1, le pourcentage de pPSA a permis d'éviter 19 % des biopsies tandis que le pourcentage de PSA-T et celui de cPSA ont permis d'en éviter respectivement 10 et 11 %. En ce qui concerne le groupe 2, en considérant toujours la même sensibilité, la détermination du pourcentage de pPSA a évité 31 % des biopsies (25 % pour le PSA-L et 19 % pour le cPSA). Par conséquent, sur l'ensemble de la cohorte, 21 % des biopsies ont pu être évitées avec la détermination du pourcentage de pPSA versus 13 % pour le pourcentage de PSA-L et 9 % pour celui de cPSA (Tableau 9).

Cette étude a donc permis de montrer l'utilité du pPSA, qui permet une augmentation significative de la spécificité dans le diagnostic du CaP lorsque le taux de PSA-T est compris entre 2 et 10 ng/ml. Cela montre l'intérêt potentiel de ce marqueur, d'une part dans le diagnostic de CaP, et d'autre part dans la distinction biologique entre cancer et l'HBP [72, 109].

Tableau 9. Sensibilité et spécificité comparées du pPSA, PSA-L et cPSA, dans différentes tranches de PSA-T [66].

PSA-T	Sensibilité	Spécificité pPSA	Spécificité PSA-L	Spécificité cPSA
2-4 ng/ml	90%	19%	10%	11%
4-10 ng/ml	90%	31%	20%	19%
2-10 ng/ml	90%	21%	13%	9%

1.1.4.2. Formes tronquées du proPSA

Les formes du pPSA sont, à l'heure actuelle, considérées comme les plus spécifiques en tant que marqueurs tumoraux potentiels dans les cancers de la prostate et elles sont augmentées de façon différente dans la zone périphérique des tumeurs prostatiques [72, 120].

α .(-2)proPSA et index phi

➤ (-2)proPSA

Le (-2) pPSA a reçu la plus grande attention parce qu'il s'agit de la forme principale trouvée dans des extraits tumoraux et qu'il présente une immuno-coloration supérieure dans la tumeur de la prostate par rapport au tissu bénin. On outre, in vitro, la plus stable des cinq formes de pPSA identifiées est le (-2) pPSA [121].

Mikolajczyk et al. ont montré des pourcentages différents de la forme (-2) du pPSA entre deux populations de patients [72]:

- 25–95 % du PSA-L dans le sérum de patients ayant un CaP ;
- 6–19 % du PSA-L dans le sérum de patients ne présentant pas CaP.

Une étude récente a montré qu'il avait une meilleure performance que le PSA-T et le rapport PSA L / T dans l'évaluation du risque de cancer, mais qu'il est peu associé au risque de cancer agressif [50]. Aussi dans des études portant sur des hommes souffrant d'un CaP confirmé par biopsie, il a été montré que le (-2) pPSA améliore la spécificité pour la détection

du cancer par rapport au % de PSA-L seul lorsque le taux de PSA est compris entre 2,0 ng/ml et 10 ng/ml. L'utilité du (-2) pPSA chez les hommes avec un PSA inférieur à 4ng/ml est d'un intérêt particulier puisque de nombreux cancers existent dans cet intervalle [121].

Mikolajczyk et al. ont également montraient l'intérêt du pPSA sur une étude rétrospective réalisée à partir du sérum de 380 patients, dont 238 porteurs d'un adénocarcinome prostatique confirmé par biopsie et 142 biopsies négatives. La proportion médiane de pPSA et de (-2) pPSA dans le sérum pour un PSA-T compris entre 4 et 10 ng/ml est respectivement 25 % et 2,9 % en cas d'HBP versus respectivement 33 % et 3,9 % en cas de cancer [93, 122].

Par ailleurs, dans une étude également rétrospective multicentrique menée par Sokoll et al. à partir d'un échantillon de sérum de 123 patients, le pourcentage de (-2) pPSA apparaît comme le meilleur facteur prédictif du CaP [123]. Dans cette étude l'analyse des courbes de ROC pour ces différents tests montre une supériorité de l'aire sous la courbe intégrant les niveaux de sensibilité et de spécificité pour le %(-2) pPSA. La comparaison PSA-T, pourcentage de PSA-L et pourcentage (-2) pPSA montre une nette supériorité pour ce dernier avec respectivement une aire sous la courbe de 0,52 ; 0,53 et 0,73. Pour une sensibilité de 95 %, la spécificité est respectivement de 31 % pour le pourcentage (-2) pPSA et de 16 % pour le pourcentage de PSA-L [93, 112].

➤ *Index Prostate Health Index (phi)*

Les performances cliniques et les données de l'index phi pour la détection du CaP ont fait récemment l'objet de nombreuses études.

Certaines études ont mis en évidence une corrélation entre l'index phi et le score de Gleason suggérant son intérêt potentiel dans la discrimination des cancers potentiellement agressifs.

Les résultats de l'étude clinique pivot multicentrique de Beckman Coulter, Inc, dans l'intervalle du taux de PSA compris entre 2ng/ml à 10 ng/ml, ont prouvé que les valeurs de l'index phi améliorent significativement la spécificité par rapport au PSA et au % de PSA-L

pour la détection du CaP. A 95% de sensibilité, la spécificité pour cet index a été de 18,2% comparativement à 6,6% pour le PSA-L [121].

La sensibilité, la spécificité et les valeurs seuil de l'index phi de l'étude sont résumés dans le tableau 10.

Le choix d'un score d'index phi approprié qui guide la prise en charge des patients prend en considération le pourcentage de cancers détectés (sensibilité) et le pourcentage d'hommes sans cancer, chez lesquels la biopsie peut être évitée (spécificité).

Tableau 10. Sensibilité et spécificité des valeurs seuil du phi [121]

Valeur seuil de <i>phi</i>	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
17,78	99	8,7
18,44	98	10,5
21,13	95	18,2
23,82	90	30,4
25,00	88	33,6
26,34	85	38,8
27,58	80	45,1
29,25	75	49,3
30,44	70	54,2
31,69	65	58,0
33,98	60	66,1
36,22	55	72,7
37,63	50	75,2
39,34	45	80,1
42,14	40	84,6
45,11	35	88,1
47,64	30	90,2
50,01	25	92,0
55,08	20	94,4
59,20	15	95,5
68,00	10	96,9
87,23	5	99,3

Une valeur de 25 de phi correspond à 88% de sensibilité et 33,6% de spécificité. Par conséquent, approximativement 1 homme sur 3 peut éviter la biopsie de la prostate tout en détectant 88% des cancers si leur valeur phi est inférieure à 25. Pour les hommes avec une valeur d'index phi au-dessus de 25, le risque de cancer augmente et peut affecter la prise en charge clinique de chaque patient.

Le choix d'un score de cet index approprié à utiliser pour guider la prise de décision clinique peut varier pour chaque patient et peut dépendre en partie d'autres facteurs cliniquement importants ou des antécédents familiaux de la maladie.

Les données de cet index ont été évaluées par Jansens et al. à partir d'une étude rétrospective portant sur un total de 756 sérums provenant de deux sites (405 sérums issus du bras de Rotterdam de l'étude ERSSPC et de 351 sérums de l'université d'Innsbruck). Dans les deux sites l'analyse de la courbe de ROC montre une supériorité du phi sur le PSA-T et le pourcentage de PSA-L (0,75 et 0,709 pour le 1er et le 2e site) [93, 124].

D'ailleurs, l'étude prospective rapportée par Le et al. portant sur une population de screening de 2034 patients, avec un taux de PSA entre 2,5 et 10 ng/ml et un TR normal, confirme la place de cet index phi avec une aire sous la courbe à 0,77 [112, 125].

L'étude prospective préliminaire menée par le CHU de Rennes et l'hôpital du Val-de-Grâce sur une série prospective de 251 patients confirme la supériorité de cet index pour un PSA-T compris entre 1,8 et 10 ng/ml [126]. La comparaison du PSA-T, du % de PSA-L et de l'index phi affirme la nette supériorité de cet index avec une aire sous la courbe respective de 0,53 ; 0,58 et 0,75 (Figure12). Cette étude permet également de prendre en compte les résultats préliminaires concernant la capacité de l'index phi à définir les formes plus agressives. À partir de l'analyse de 102 cancers de prostate dont 41 avec un score de Gleason < à 7 et 61 supérieur ou égal à 7, pour un cut off du phi fixé à 23 la sensibilité est de 88 % [93]. De plus, la proportion de CaP agressifs (Gleason ≥ 7) détectés augmente avec la valeur de l'index phi [117].

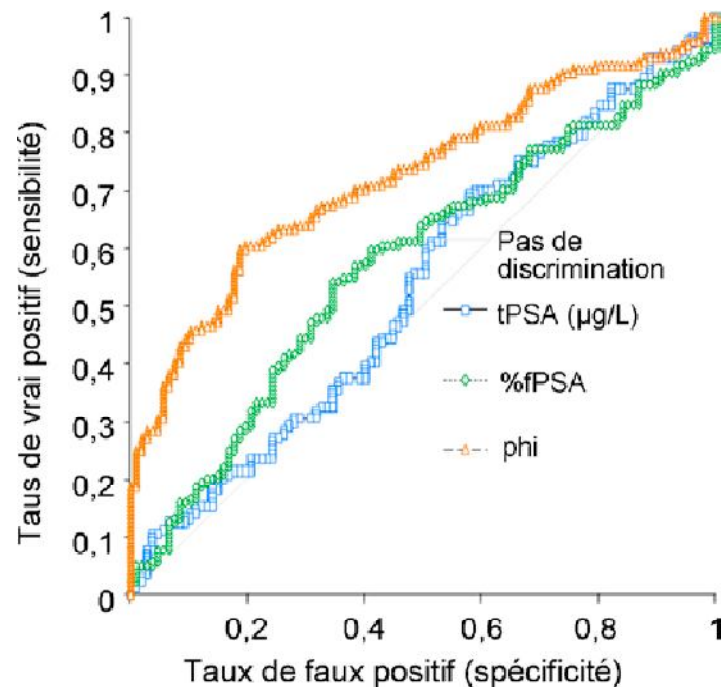


Figure 12. Courbe de ROC de détection du cancer de prostate comparant les différents paramètres pour un PSA compris entre 1,8 et 8 ng/ml [126]

En 2012, une étude prospective, portant sur 452 patients ayant un PSA compris entre 1,6 ng/ml et 8 ng/ml, a montré que L'index phi augmente avec le risque d'avoir une biopsie positive (Figure 13). La valeur prédictive positive était supérieure à 70 % à partir de l'index phi de 49 [112].

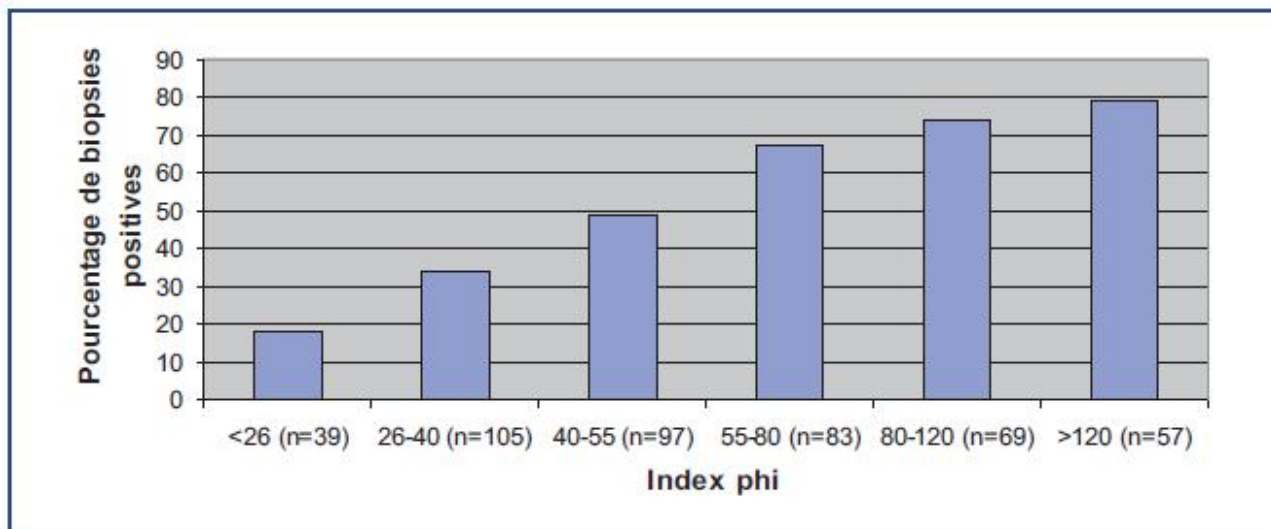


Figure 13. Pourcentage de biopsies positives en fonction de l'index phi [112].

L'analyse de la spécificité obtenue pour les différents marqueurs à différentes sensibilités (90 %, 80 %) montre que pour une sensibilité équivalente l'index phi permet d'augmenter de façon importante la spécificité de détection du CaP (Tableaux 11, 12).

Tableau 11. Performance de PSA, du pourcentage de PSA-L et du phi pour une sensibilité de 90% [112]

	Spécificité %	VPP %	VPN %
PSA-T	12,7	55	54
PSA-L	8,1	53	42
Phi	28,2	60	73

VPP : valeur prédictive positive

VPN: valeur prédictive négative

Tableau 12. Performance de PSA, du pourcentage de PSA-L et du phi pour une sensibilité de 80% [112]

	Spécificité %	VPP %	VPN %
PSA-T	32	58	58
PSA-L	26	56	52
Phi	51	66	69

VPP : valeur prédictive positive

VPN: valeur prédictive négative

Une méta-analyse publiée en 2013 par Xavier Filella et Nuria Gimenez [127], a inclus les études qui évaluaient l'utilité clinique de % (- 2) pPSA et phi. Les données de la sensibilité et de la spécificité ont été extraites de 12 études dont 5 sont déjà citées [119, 122, 123, 124, 125] (Tableau 13):

La sensibilité pour la détection du CaP était de 90% pour %(- 2) pPSA et phi, tandis que la spécificité groupée était de 32,5% (IC à 95% de 30,6 à 34,5) et 31,6% (IC à 95% de 29,2 à 34,0) pour % (- 2) pPSA et phi, respectivement.

D'après l'analyse des données en courbe ROC, La majorité des études rapportées dans cette méta-analyse ont montré que l'ASC de% (-2) pPSA (comprise entre 0,635 et 0,78) était plus élevé que celle de % PSA-L. Des résultats similaires ont été obtenus en mesurant phi.

Ces résultats permettent de positionner l'indice phi comme un indicateur indépendant des autres paramètres. Son utilisation en test de routine permet l'éviction de certaines biopsies inutiles, de différencier au stade précoce les cancers potentiellement agressifs et de distinguer entre un CaP et une affections prostatiques bénignes chez les hommes âgés de 50 ans et plus avec un PSA-T compris entre 2ng/ml-10ng/ml et des résultats de TR qui ne sont pas suspects pour un cancer [112, 121].

L'indice phi et le pourcentage de (-2) pPSA sont les plus forts prédicteurs de la CaP lors de la biopsie initiale et sont beaucoup plus précis que les pourcentages de PSA-T et PSA-L [128].

Tableau 13. Résumé des études évaluant le % (-2) proPSA et l'index phi [127].

Référence	Type d'étude	Date de recrutement	Critères d'inclusion	AUC PSA(95% CI)	AUC %fPSA (95%CI)	AUC %(-2)pro PSA (95%CI)	AUC phi(95 %CI)
Catalona et al., 2011	Multicentrique Prospective et rétrospective	2003-2009	≥ 50ans, PSA 2-10 ng/ml et biopsie	0,525	0,648	Non déclarée	0,703
Guazzoni et al., 2011	Prospective	2010	PSA 2-10 mg/ml et TR-	0,53	0,58	0,76	0,76
Houlgatte et al., 2011	Rétrospective	Non déclarée	PSA 2-10 mg/ml	0,56	0,59	0,72	0,73
Miyakubo et al., 2011	Rétrospective	2004-2007	PSA 4-10 mg/ml	Non déclaré	Non déclaré	Non déclarée	Non déclaré
Vincendeau et al., 2011	Rétrospective	Non déclarée	PSA 2-10 mg/ml et TR-	Non déclaré	Non déclaré	Non déclarée	Non déclaré
Sokoll et al., 2010	Prospective multicentrique	Non déclarée	>40 ans, Avant chirurgie prostatique , avant biopsie	0,58	0,66	0,70	0,76
Stephan et al., 2009	Rétrospective	2002-2006	Suspicion de CaP	0,56	0,77	0,78	Non déclaré

TR- : toucher rectal normal AUC : aire sous la courbe

b. (-5) et (-7) proPSA

Bien que des analyses immunohistochimiques aient détecté les formes (-5), (-7) pPSA plus souvent que le PSA, la phosphatase acide prostatique et la forme (-2) pPSA dans des adénocarcinomes métastatiques, d'autres études ont montré que finalement, par rapport au pourcentage de PSA-L, les formes (-5) et (-7) pPSA n'amélioreraient pas significativement la détection du cancer [129, 130, 131].

Par ailleurs, une étude rétrospective multicentrique n'a pas mis en évidence de gain de spécificité avec l'utilisation des (-5) pPSA et (-7) pPSA et de leur ratio, comparativement au PSA-T et au rapport PSA L/T. Ces résultats restent préliminaires et nécessitent d'être confirmés par d'autres études [66].

I.1.5. Autres implications potentielles du proPSA

Le pPSA pourrait avoir au moins deux autres rôles : un rôle pronostique, et un rôle dans la surveillance des patients traités pour CaP. En effet, le PSA-T dans le sérum a non seulement une valeur diagnostique dans la détection du CaP, mais également un impact pronostique. Le PSA-T est corrélé au stade tumoral et au score de Gleason. D'autre part, le PSA -T est un facteur prédictif de récurrence après traitement curatif. Il serait utile de savoir si le pPSA est également corrélé au stade tumoral [109].

La mesure du pPSA dans le sérum ou sur les biopsies prostatiques permettrait de mieux apprécier le degré d'extension du cancer au moment du diagnostic, et aiderait à la décision thérapeutique. L'étude rétrospective de Catalona et al. montre une supériorité du % pPSA pour les cancers de score de Gleason supérieur ou égal à 7 et /ou avec envahissement capsulaire [93, 119].

Par ailleurs, le pourcentage de (-2) pPSA serait supérieur au pourcentage de PSA-L ou au cPSA pour la détection de cancer dans la zone de 2–4 ng/ml et détecterait plus particulièrement des cancers agressifs avec des scores de Gleason d'au moins 7 et/ou des extensions extracapsulaires de la tumeur [129].

D'autre part, le PSA-T a un rôle majeur dans la surveillance des patients traités. Une ré-élévation du PSA-T après traitement permet de définir une récurrence ou une progression tumorale. Ainsi, la mise en route d'un traitement adjuvant est souvent décidée sur une simple récurrence biologique, indépendamment des événements cliniques. Puisque le pPSA est un marqueur de détection du CaP, il est possible qu'il puisse également être utilisé comme marqueur précoce de récurrence après traitement. Cependant, ainsi que le souligne Peyromaure et al. la capacité du pPSA à prédire une rechute et/ou une progression du cancer après thérapie reste à être étudiée [129].

I.2. Alpha-méthylacyl-CoA racémase

L'AMACR est une enzyme peroxysomiale et mitochondriale impliquée dans la bêta oxydation et la synthèse des chaînes ramifiées des acides gras, elle a une forte expression dans les tissus du CaP [8, 132]. La surexpression d'AMACR dans le tissu prostatique tumoral est un facteur épidémiologique important, puisque la principale source d'acides gras se trouve dans le bœuf et les produits laitiers, dont la consommation excessive est corrélée au risque de CaP [133].

I.2.1. Découverte de l'AMACR/P504S

XU en étudiant l'expression des gènes du parenchyme prostatique normal et des cancers de prostate et du pancréas par technique des micro array a mis en évidence une hyperexpression des gènes P503S et P504S dans le tissu prostatique normal et tumoral. Puis par technique en RTPCR (TaqMan) il a montré que P503S était retrouvé à la fois dans le tissu prostatique normal et tumoral et que P504S n'était observé que dans le tissu tumoral et qu'il était indétectable dans le tissu normal et dans l'hyperplasie prostatique. Ils ont confirmé par immunohistochimie ces résultats à l'aide d'un anticorps monoclonal sur des puces de Tissue array. Après avoir analysé et cloné la séquence des 1 621 paires de bases du gène P504S ils ont trouvé que ce gène, localisé sur le chromosome 5 en 5p13, codait pour une enzyme: l'AMACR de 382 acides aminés. Cette enzyme catalyse la conversion du α -méthyl acyl CoA (2R) en stéréoisomère (S), et seule cette forme avec le groupe 2-méthyl en position (S) peut être métabolisé par les oxydases peroxysomiales [134].

LUO a montré qu'il existait une expression 9 fois plus élevée de l'AMACR dans les cancers de la prostate par rapport au tissu prostatique normal [134].

Dans un article publié dans le JAMA, Rubin et al. démontrent qu'il existe une association entre l'expression de la protéine AMACR et le CaP dans des biopsies de tissu prostatique. Rubin et ses collaborateurs ont étudié le profil d'expression génique de 128 cancers de la prostate. L'analyse par DNA microarrays permis de retenir le gène de l'AMACR comme principal candidat marqueur [135, 136].

La surexpression de ce gène a été confirmée par RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) et immunoblot. Le niveau d'expression d'AMACR a ensuite été étudié sur 342 échantillons de tissus prostatiques correspondant à des stades d'évolution différents, des niveaux élevés de cette protéine ont été détectés dans 95% des 300 échantillons de tissus prostatiques qui contenaient un CaP localisé.

Tout aussi important, la protéine AMACR n'a pas ou a été très peu trouvée dans les tissus prostatiques bénins ou dans les tissus avec des modifications cellulaires non malignes [135].

I.2.2. AMACR/P504S

Le diagnostic de CaP, reposant sur l'analyse des biopsies prostatiques et les critères histologique, reste pour le pathologiste parfois de diagnostic difficile. De nombreuses lésions bénignes comme l'atrophie, l'hyperplasie adénomateuse atypique ou des foyers de PIN peuvent simuler un cancer, et être source d'incertitude diagnostique, et aboutir au diagnostic de foyer suspect, incitant à effectuer de nouvelles biopsies.

Devant de telles lésions, le pathologiste peut avoir recours à une étude immunohistochimique avec les marqueurs des cellules basales dirigés contre les cytokératines de haut poids moléculaire CK903, CK 5/6 ou avec l'anticorps anti p63 qui en confirmant l'absence de cellules basales permet de porter le diagnostic de cancer [134, 135].

La découverte de l'hyperexpression de l'AMACR dans les cancers de la prostate grâce à la technique des micro array a permis le développement et la commercialisation d'un anticorps (P504S / AMACR) qui, couplé à un nouveau marqueur des cellules basales (p63), apporte une aide très précieuse au pathologiste dans la prise en charge des foyers suspects et des foyers de cancer de moins de 1 mm retrouvés sur les biopsies prostatiques. L'intérêt de cet anticorps, couplé ou non à l'utilisation de marqueur des cellules basales, a rapidement été souligné, avec une sensibilité de 94,5 à 97% et une spécificité de 94,5% à 100% tant sur des biopsies standard que sur des tissu array, des pièces de prostatectomies radicales [134].

Par ailleurs, les résultats d'une étude évaluant l'intérêt d'un cocktail de deux anticorps : p63/p504s (AMACR) ont montré que son utilisation permet devant un foyer suspect de porter avec certitude un diagnostic dans 85 % des cas (132/156) et ainsi d'éviter de rebiopsier les patients [137].

I.2.3. Auto-anticorps anti-AMACR

Des auto-anticorps, tels que ceux détectés dans le cas des maladies auto-immunes, peuvent être produits par les patients atteints de cancer en réponse à des antigènes associés aux tumeurs et surexprimés dans les cellules cancéreuses.

Une réponse humorale aux auto-anticorps anti-AMACR peut être détectée dans le sérum des patients présentant un CaP par amplification avec des anticorps de haute affinité et des cellules T. Une étude récente a montré qu'ils pouvaient aider à distinguer les patients porteurs d'un CaP des patients sains avec plus de précision que le PSA [82].

En mesurant les auto-anticorps circulants dirigés contre l'AMACR dans le sérum, Sreekumar et al. ont démontré qu'un test immunoblot à haut débit a révélé une sensibilité, une spécificité et une aire sous la courbe (AUC) de 78%, 81% et 0,789, respectivement pour détecter CaP, contre les valeurs suivantes pour PSA 46%, 50%, et 0,492 [138, 139].

D'autres auteurs ont testé les auto-anticorps anti-AMACR formés en réponse humorale chez 151 patients avec biopsie positives, CaP cliniquement localisé et 259 contrôles. Ils ont trouvé que ce test a une sensibilité de 61,6% et une spécificité de 71,8% avec une aire sous la courbe ROC de 0,79 comparativement à 0,49 pour PSA. Ces résultats sont prometteurs [140].

En outre, il a été montré que l'expression AMACR peut avoir une valeur pronostique, associée de manière significative à la récurrence et à la mort liée au cancer [139].

Des études complémentaires sont en cours pour faire toute la lumière sur le potentiel d'AMACR en tant que bio-marqueur de CaP.

I.3. Early Prostate Cancer Antigen-2

L'EPCA-2 est protéine de la matrice nucléaire dont l'expression est liée au processus de la carcinogenèse prostatique. La matrice nucléaire est considérée comme étant responsable du maintien de la forme nucléaire, la fonction et l'organisation de ses composants. Les modifications dans ses protéines ont été identifiées comme étant associées à la carcinogenèse de différents types de cancer [141].

Dhir et al. ont montré que la mesure des anticorps anti-EPCA-2 sur les échantillons biopsiques prostatiques négatifs permettait de prédire la positivité de ces biopsies cinq ans plus tard. Les analyses immunohistochimiques ont révélé une sensibilité et une spécificité de 84% et 85% respectivement, de la technique pour la détection du CaP [8, 132].

Par la suite, le même groupe a élaboré un test Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) pour mesurer l'EPCA-2 dans le plasma comme marqueur pour la détection précoce du CaP. Dans une étude portant sur 385 patients, la sensibilité de ce test EPCA-2 chez les patients présentant un CaP était de 92 % et la spécificité était de 94 %, alors que dans le même groupe de patients la spécificité du PSA n'était que de 65% [142].

L'EPCA-2 a également permis de faire la différence entre cancers localisés et cancers métastatiques avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,89 [82].

D'ailleurs, plusieurs études récentes ont montré l'intérêt de son dosage dans le sérum, avec, au seuil de 10 ng/ml, pour des patients ayant un PSA-T compris entre 2,1 et 10 ng/ml, une spécificité de 100 % et une sensibilité de 94 % pour le diagnostic de CaP [91].

L'EPCA-2 possède trois épitopes distincts : EPCA-2.22, EPCA-2.19 et l'EPCA-2.24. Parmi eux, EPCA-2.22 a permis une bonne discrimination des patients atteints du CaP avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 92% à un seuil de 30 ng /ml. Il a été aussi en

mesure de faire la différence entre l'extension extracapsulaire et les tumeurs localisées (AUC 0.89 au lieu de PSA AUC 0.62) [138].

En outre, il a été démontré qu'à un seuil de 0,5 ng/ml, EPCA-2.19 a une sensibilité de 91% et une spécificité de 94% chez les hommes distingués avec un CaP de ceux avec une HBP (AUC 0,982) [138, 143].

Ainsi, l'EPCA-2 est considéré comme un marqueur précoce et spécifique du CaP.

Toutefois, de larges études prospectives et multicentriques sont attendues pour vérifier et confirmer ces données initiales prometteuses.

II. Bio-marqueurs urinaires

Dans le cadre du développement de nouveaux tests biologiques pour la détection du CaP, les bio-marqueurs urinaires semblent particulièrement attractifs car peu invasifs, disponibles et adaptés à un dépistage à grande échelle.

De nombreuses études ont émergé ces dernières années qui éprouvent des marqueurs nucléiques ou protéiques extraits d'échantillons urinaires afin d'évaluer leur apport diagnostique ou pronostique dans le CaP.

Leur but est d'optimiser la détection du CaP mais aussi la discrimination des cancers agressifs afin d'éclairer les décisions de traitement.

II.1. Test PCA3

Le développement du test urinaire PCA3 résulte de la conjonction d'autres circonstances comme la facilité de recueil d'un prélèvement urinaire, la pertinence de ce recueil au plus près de la glande prostatique et surtout l'identification d'un gène hautement spécifique du CaP: le gène PCA3 [144].

II.1.1. Gène PCA3

L'identification du gène PCA3 (Prostate Cancer Gene 3) a découlé d'une stratégie visant à l'isolement d'ARNm ayant une expression différente selon le tissu considéré : CaP ou tissu prostatique non cancéreux (prostate normale ou HBP). En comparant le répertoire en ARNm de ces deux types de tissus, l'équipe hollandaise de Schalken a ainsi identifié 11 clones ayant une expression différente. L'expression de l'un d'eux était particulièrement importante dans le CaP, faible ou nulle dans le tissu prostatique non cancéreux. Le gène correspondant a été baptisé differential display code 3 (DD3), puis renommé secondairement PCA3 en accord avec la nomenclature internationale du génome humain [108, 145].

Le gène PCA3 a été isolé en 1999 [145], son rôle est inconnu. Il code plusieurs ARN alternatifs, différant les uns des autres par la présence ou l'absence d'exons inconstants.

Présent sur le chromosome 9q21-22, ce gène comporte quatre exons, dont le deuxième est fréquemment ôté par épissage alternatif lors de la transcription [146]. Ont ainsi été décrits

plusieurs transcrits de tailles différentes, au gré de cet épissage alternatif et de sites alternatifs de polyadénylation au niveau du quatrième exon. L'exon 4 se trouve ainsi segmenté en trois régions (4a, 4b, 4c) selon que le premier, le deuxième ou le troisième site de polyadénylation est utilisé. Le transcrit le plus fréquent contient les exons 1 et 3 et les parties 4a et 4b de l'exon 4 (Figure 14) [144, 146].

Plus récemment, une complexité supplémentaire du gène PCA3 a été décrite avec 4 nouveaux sites d'initiation de la transcription, 2 nouveaux exons épissés différemment, et 4 nouveaux sites de polyadénylation (Figure 14) [147, 148].

Il s'agit d'ARN particuliers, dans la mesure où l'analyse de la séquence nucléotidique montre qu'aucune protéine significative ne peut être raisonnablement traduite à partir de l'un ou l'autre des ARN. Le gène PCA3 rejoignant ainsi la famille des gènes à ARN non codants [144].

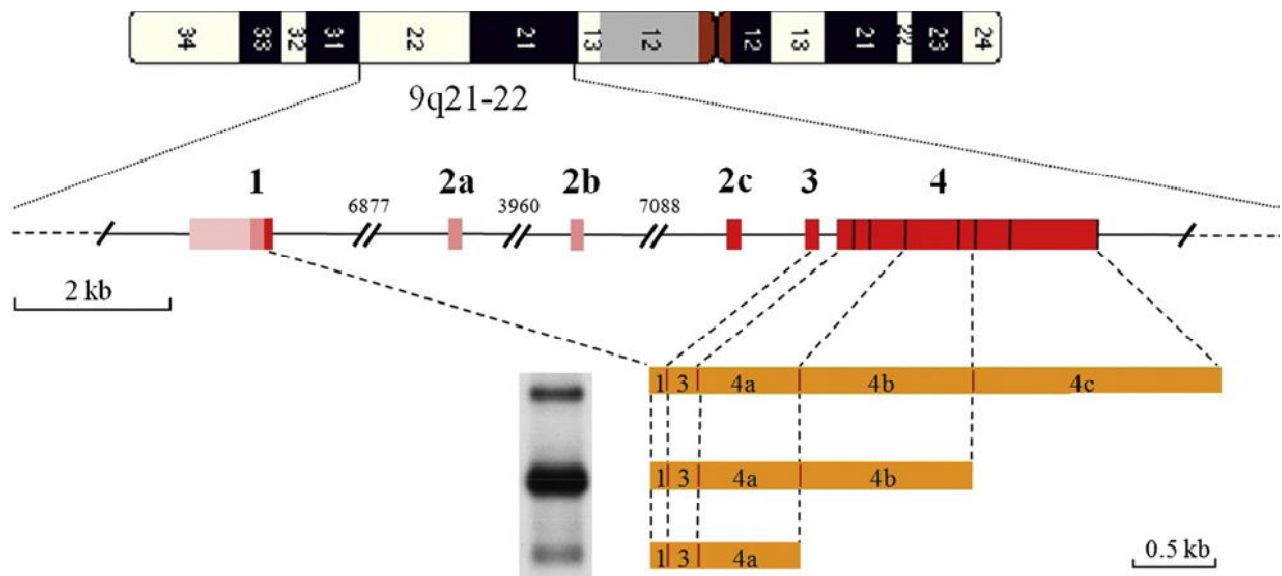


Figure 14. Différents exons du gène PCA3 [147]

Le gène PCA3 est localisé sur le chromosome 9q21-22. Comme décrit initialement, l'unité de transcription PCA3 est composée de 4 exons (cases rouges 1, 2c, 3 et 4) et 3 sites de polyadénylation dans l'exon 4 (boîtes orange 4a, 4b et 4c), l'exon 2 est souvent ôté par épissage alternatif lors de la transcription. Clarke et al. [148] ont identifié 2 nouveaux exons (2a et 2b), 4 nouveaux sites de polyadénylation et 4 nouveaux sites d'initiation de transcription.

II.1.2. Expression tissulaire de PCA3

L'expression majoritaire de PCA3 dans le CaP par rapport au tissu prostatique non cancéreux était un élément ayant intrinsèquement permis son identification. Plusieurs travaux ultérieurs ont reproduit ces résultats, y compris par l'utilisation de techniques quantitatives, mesurant le nombre de copies d'ARN présents dans des échantillons de taille similaire. Aucun des nombreux tissus normaux testés en dehors de la prostate (foie, pancréas, sein, vessie, ovaire, utérus, vésicules séminales, testicule...) n'exprime PCA3. Seul le rein pourrait avoir une certaine expression, jugée toutefois insignifiante [108, 149].

L'expression du gène PCA3 est en effet limitée à la prostate, avec une faible intensité dans la prostate normale [144]. A l'inverse, dans le tissu cancéreux son expression est beaucoup plus forte : entre 66 à 100 fois plus importante que dans la prostate normale [149], 140 fois plus forte que dans l'HBP [108].

La surexpression de PCA3 dans le CaP apparaît quasi constante, jusqu'à 95 % des échantillons testés, que les tumeurs soient bien, moyennement ou peu différenciées faisant du gène PCA3 un excellent candidat pour une utilisation diagnostique dans le CaP. Elle est également détectée dans les métastases de CaP [108]. A l'inverse, l'expression de PCA3 est inexistante dans les autres cancers étudiés (dont rein et vessie) [149, 150].

La régulation de l'expression du gène PCA3 n'a été que peu étudiée mais serait positivement influencée par les androgènes [144, 151].

II.1.3. Mesure d'expression du PCA3

Le gène PCA3 produit des ARNm non codants, il ne peut donc pas y avoir de test diagnostique mesurant l'expression de la protéine dans un tissu ou un liquide donné (immunohistochimie, dosage ELISA. . .). C'est plutôt l'expression de l'ARN lui-même qui doit être mesurée [152]. Cette recherche a été testée dans le tissu prostatique, l'éjaculat et le sang après manœuvres prostatiques invasives avec succès. La nécessité d'un test diagnostique facile d'accès a permis la standardisation d'une technique de recueil et de mesure de l'expression de PCA3 dans les urines [108, 150].

Plusieurs études cliniques ont ainsi mesuré le nombre de copies d'ARN de PCA3 dans les urines avec deux avantages présumés : la facilité de recueil (notamment par rapport à la récupération de l'éjaculat) et la présence démontrée, au moins dans le premier jet, et amplifiée par le massage prostatique, de sécrétions et de cellules prostatiques [152].

Une étude a testé la reproductibilité de la méthode. Dans ce travail, deux sites distincts ont évalué le test sur les mêmes échantillons urinaires, retrouvant des coefficients de variation intraexpérimentation, interexpérimentation et intersite tout à fait satisfaisants, respectivement de 14, 9,9 et 3,2 % [153].

II.1.3.1 Protocole général

Un TR permettant d'effectuer un massage ferme de prostate en trois passages successifs par lobe, est réalisé. Les premières urines sont recueillies avec principalement le prélèvement du premier jet urinaire censé contenir le plus de cellules et de sécrétions prostatiques. L'analyse s'effectue ensuite sur la totalité des urines prélevées ou sur le sédiment urinaire après centrifugation [150].

L'étape suivante est le traitement de l'ARN avec deux objectifs essentiels: dans un premier temps, la sélection la plus exclusive possible de l'ARN d'intérêt, idéalement en grande quantité pour augmenter la sensibilité de la détection et, dans un second temps, la mesure du nombre de copies de cet ARN [108].

L'un des écueils de l'utilisation des urines est le caractère potentiellement variable du nombre de cellules prostatiques présentes dans les urines. Ce sont ces cellules, cancéreuses ou non, qui contiennent l'information (l'ARN) détectée par le test. Pour vérifier l'informativité de l'échantillon urinaire, il faut donc pouvoir disposer d'une mesure quantitative de la présence d'ARN d'origine prostatique [108].

Le taux d'expression de l'ARNm du gène PSA est du même ordre qu'il s'agisse de cellules glandulaires bénignes ou cancéreuses. De ce fait, les taux d'ARNm du PSA renseignent sur la masse cellulaire globale de la glande prostatique et peuvent être utilisés pour normaliser la quantité d'ARN spécifique à la prostate lors de tests moléculaires, alors que la mesure parallèle quantitative du nombre de copies d'ARNm du PSA permet de

considérer les échantillons urinaires comme informatifs ou non. Les échantillons urinaires ne contenant pas assez d'ARNm du PSA sont donc considérés comme non informatifs [77, 150].

Cette mesure permet d'établir un score obtenu par le rapport des d'ARNm du PCA3 et du PSA urinaire [61]. On obtient ainsi une sensibilisation du test PCA3 et une normalisation des scores d'un individu à l'autre.

Le score PCA3 est stable chez un même individu d'une mesure à l'autre grâce à de faibles variations physiologiques [150, 154].

II.1.3.2.Méthodes d'amplification

Trois générations de tests se sont succédées:

➤ *RT-PCR:*

c'est la première technique, il s'agit d'une technique classique d'amplification sélective, assortie d'une évaluation en temps réel du nombre de copies ainsi amplifiées :RT-PCR quantitative en temps réel [108, 155].

➤ *NASBA (uPM3TM)*

Constitue la seconde, elle utilise une technique d'amplification de l'ARN différente, dans le cadre d'un kit commercial, uPM3TM, proposé par un laboratoire canadien, DiagnoCure [156, 157]. La NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) évite certaines étapes de la RT-PCR et notamment la dénaturation itérative des brins amplifiés. Il en résulte la possibilité d'obtenir l'amplification sans nécessité de modifier la température à chaque cycle, dans un seul tube, d'où un gain de temps appréciable, utile à une démarche diagnostique avec rendu rapide des résultats. Cette technologie était essentiellement appliquée au diagnostic de maladies virales liées à des virus à ARN monobrin [108].

➤ *TMA (Progenesa®)*

C'est la génération la plus récente du test PCA3 utilise une technique d'amplification similaire, la TMA (Transcription-Mediated Amplification) aussi rapide, pratique et efficace que la NASBA dont elle est dérivée et qui est également appliquée dans le diagnostic de

maladies infectieuses (gonococcie, infections à mycobactérie. . .). Ce test, APTIMA® PCA3 assay ou ProgenSA®, commercialisé par Gen-Probe sous licence avec DiagnoCure, couple à cette technique d'amplification la capture préalable de l'ARN d'intérêt par des billes magnétiques recouvertes de séquences oligonucléotidiques complémentaires de l'ARN cible. Il en résulte l'isolement spécifique de cet ARN d'intérêt qui seul, est alors soumis à l'amplification [108, 158].

▪ **Collecte, transport et conservation des échantillons**

Ce test permet de mettre à disposition respective du clinicien et du biologiste, un tube spécifique de recueil et de transport des échantillons urinaires à température ambiante (contenant un milieu de lyse des cellules urinaires et un stabilisateur de l'ARN) [144, 158].

Afin d'optimiser le test, les consignes pratiques suivantes doivent être respectées pour la collecte, le transport et la conservation des urines [77, 159]:

- Il peut être utile de demander au patient de consommer une quantité d'eau importante (environ 500 ml) pour obtenir un volume d'urine suffisant à collecter.

- Effectuez le TR immédiatement avant la collecte d'urine : Exercez une pression suffisante sur la prostate, de la base à l'apex prostatique et de la ligne latérale à la ligne médiane pour chaque lobe. Effectuez exactement trois effleurages par lobe.

- Prélever 20 à 30 ml d'urine du premier jet dans un récipient sans conservateur ;

- Conserver l'échantillon non traité entre 2 °C et 8 °C pendant au maximum quatre heures qui suivent sa collecte ;

- Verser 2,5 ml d'urine dans le tube de transport ad hoc contenant un milieu qui empêche la dégradation. Des indications plus précises sont fournies par le laboratoire.

▪ **Principe du test PCA3 Progenisa® [159]**



Figure 15. Test Progenisa PCA3 [160]

Le test PROGENSA PCA3 se compose de deux tests quantitatifs d'amplification de l'acide nucléique. Ce test associe les technologies de capture de cible, de TMA et du test de protection contre l'hybridation Hybridization Protection Assay (HPA) pour, respectivement, simplifier le traitement des échantillons d'urine, amplifier le mRNA cible et détecter l'amplicon.

- Lorsque le test PROGENSA PCA3 est réalisé en laboratoire, les molécules du mRNA cible sont isolées des échantillons d'urine par capture de cible. Les oligonucléotides (« oligonucléotides de capture ») qui sont complémentaires aux régions spécifiques de la séquence des cibles sont hybridés aux cibles dans l'échantillon d'urine. Un oligonucléotide de capture distinct est utilisé pour chaque cible.

- L'amplification de cible se produit via la TMA, une méthode d'amplification de l'acide nucléique basée sur la transcription qui utilise deux enzymes : la transcriptase inverse du virus de la leucémie murine de Moloney (MMLV) et la polymérase RNA T7.

- La détection s'effectue au moyen du test HPA avec des sondes monocaténaïres et chimiluminescentes d'acide nucléique marqué et qui sont complémentaires à l'amplicon, durant cette étape, un signal chimiluminescent produit par la sonde hybridée est mesuré dans un luminomètre et transcrit en Unités relatives de lumière (RLU).

Les ARNm du PCA3 et du PSA sont quantifiés dans des tubes distincts et un ratio est calculé entre le nombre de copies de PCA3 et le nombre de copies du PSA. Multiplié par 1 000, ce ratio constitue le score PCA3. Des calibrateurs contenant des quantités connues de transcrit ARN de PCA3 ou PSA sont inclus dans chaque série de test et utilisés pour générer une courbe standard. Des contrôles PCA3 et PSA sont également inclus pour vérifier la précision des résultats interpolés à partir de la courbe standard.

II.1.4. Intérêt diagnostique du score PCA3

Dans la littérature, plusieurs études cliniques ont été réalisées pour évaluer l'intérêt du score PCA3 chez des patients candidats à une première série de biopsies de prostate ou à des re-biopsies. Les études de validation ont confirmé le rôle important de ce bio-marqueur avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA-T seul, bien que la nécessité de réalisation d'un massage prostatique puisse limiter la large acceptation de la méthode par les patients [61, 82].

II.1.4.1. Evaluation du score PCA3 chez des patients tout-venants candidats à des biopsies prostatiques :

Cinq études prospectives mono ou multicentriques ont publié les résultats d'utilisation du test urinaire PCA3 (Tableau 14).

Les patients recrutés étaient adressés pour biopsies prostatiques en raison d'une élévation du PSA (seuil de 2,5 à 4 ng/ml selon les études) et/ou d'une anomalie au TR [155, 156, 157, 162, 163]. Pour évaluer la valeur diagnostique du test, les patients étaient classés en deux groupes selon le résultat des biopsies prostatiques (positives ou négatives). La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives et l'aire sous la courbe ROC (AUC) étaient calculées en fonction de la positivité ou de la négativité du résultat histologique, et comparées aux résultats du simple dosage sérique du PSA.

La construction de courbe ROC permettait notamment de trouver le seuil de score PCA3 correspondant à une meilleure spécificité tout en préservant la sensibilité. La valeur seuil de 35 semble être la plus discriminante.

Les résultats de ces études attestent de la supériorité du score PCA3 sur le dosage du PSA (total et/ou libre) en termes de valeur prédictive (positive ou négative) et de spécificité, au détriment d'une sensibilité un peu inférieure. Ainsi, l'aire sous la courbe, ROC augmentait de 0,55 à 0,66 et 0,69 en comparant PSA et score PCA3 [150, 162, 163]. La spécificité était améliorée de 47 à 66 % en utilisant le score PCA3 plutôt que le PSA dans la série de van Gils et al. [150, 162].

Tableau 14. Evaluation diagnostique du test urinaire PCA3 dans cinq études [150]

Référence	Nombre de patients	Taux de cancer détectés	Se(%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC PCA3	AUC PSA
Hessels et al.	108	22	67	83	53	90	0.72	
Tinzl et al.	201	39	82	76	69	87	0.87	
Fradet et al.	517	34	66	89	75	83	0.86	
van Gils et al.	583	33	65	66	48	80	0.66	0.55
Deras et al.	570	36	54	74	54	74	0.69	0.55

Se: sensibilité

Sp : spécificité

VPP: valeur prédictive positive

VPN: valeur prédictive négative

AUC: aire sous la courbe

Dans une autre étude incluant 237 hommes avec un PSA entre 2,5 et 10 ng/ml, la sensibilité et la spécificité du PCA3 (valeur seuil de 35) était de 73 % et 78 % respectivement. L'analyse des courbes ROC objectivait une aire sous la courbe supérieure pour le PCA3 par rapport au PSA-T, à la DPSA et au rapport PSA L/T [164].

En outre, une étude multicentrique a montré que le score PCA-3 était corrélé au risque d'avoir une première biopsie positive, ainsi qu'à l'agressivité de la tumeur. Comparée aux autres marqueurs pré biopsiques, la performance du score PCA-3 apparaît supérieure à celle du PSA, PSAD et au ratio PSA L /T [50, 165].

Par ailleurs, les résultats préliminaires d'une étude multicentrique européenne, s'adressant spécifiquement aux premières séries de biopsies, portant sur 155 patients dont 63 avec biopsies positives (41 %) confirment les bonnes performances diagnostiques du score PCA3 dans une série homogène de patients français ayant un PSA compris entre 3 et 10 ng/ml. La sensibilité et la spécificité sont de 88 % et 73 %, respectivement pour un cut-off à 25. Au-dessus de ce seuil, la probabilité d'avoir des biopsies positives est de 70 % ; en dessous, cette probabilité n'est plus que de 11 %. Plus le score PCA3 est élevé, plus la probabilité d'avoir des biopsies positives est élevée [150].

Une autre étude confirme aussi l'intérêt du calcul du ratio PCA3/PSA par rapport à la mesure seule du nombre de copies de PCA3 avec respectivement, une AUC de 0,575 et 0,75 [158].

D'autre par, une étude prospective monocentrique incluant 245 hommes, a confirmé l'intérêt du test urinaire PCA3 pour la prédiction de la positivité de biopsies prostatiques réalisées pour suspicion de CaP. Elle a montré qu'un score PCA3 croissant correspondait à une augmentation de la probabilité d'avoir des biopsies prostatiques positives ($p < 0,001$) (Figure. 16). Pour cette étude, Le meilleur score calculé sur la base de la courbe ROC, était 38. Pour ce seuil, la sensibilité était de 59 % et la spécificité de 72 %. Au seuil de 35, la spécificité était conservée à 68 % avec un gain de seulement 1 % pour la sensibilité (60%), ce qui suggère que ce seuil consensuel représente bien une balance raisonnable entre ces 2 caractéristiques statistiques opposées [152].

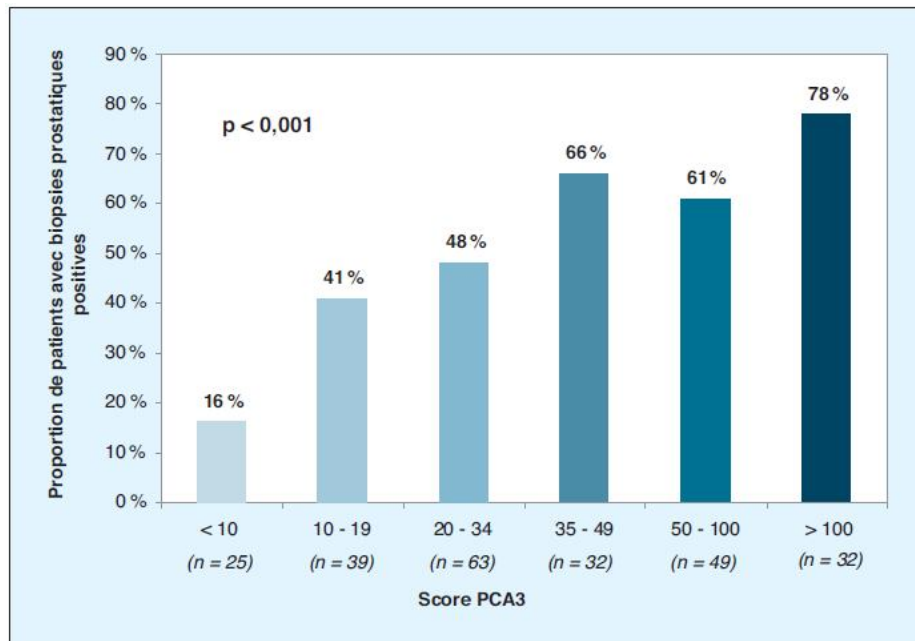


Figure 16. Proportion de biopsies positives en fonction du score PCA3 [152]

Aux États-Unis, une étude prospective portant sur 1962 patients avec un PSA élevé (supérieure à 2,5ng/ml) a été effectuée pour évaluer également les résultats du test PCA3 avant de réaliser toute biopsie prostatique. Au seuil classique 35 du PCA3, le nombre de faux positifs a été réduit de 1089 à 249, soit une réduction de 77,1%.

Cette étude a conclu que le test PCA3 urinaire utilisé conjointement avec le PSA a le potentiel de réduire de façon significative le nombre de biopsies prostatiques inutiles [166] (Figure 17).

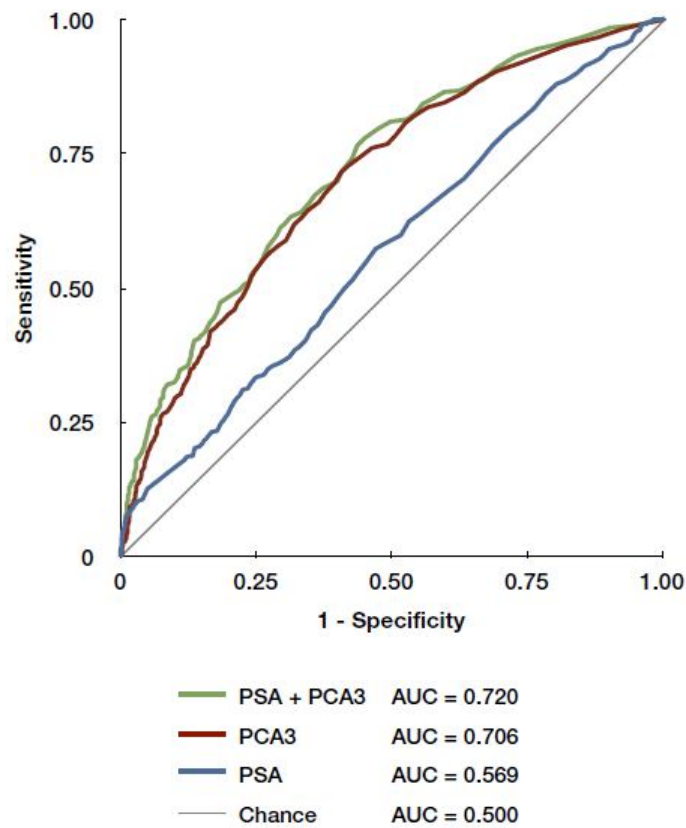


Figure 17. Courbe de ROC comparant les différents paramètres: PSA seul, score PCA3, et la combinaison de PSA et le score PCA3 [166]

Ces données sont prometteuses dans la mesure où les performances ainsi enregistrées montrent que le test est rarement positif en l'absence de cancer et que les patients ayant un test négatif ont peu de chances d'avoir malgré tout un CaP [108]. Un autre point important est que les performances du score PCA3 persistent quel que soit le taux de PSA, en particulier, dans le groupe des patients pour lesquels le dosage sérique du PSA est le moins fiable (zone grise entre 4 et 10 ng/ml) où elles semblent même être les plus encourageantes. En outre, le score PCA3 n'est pas corrélé au volume prostatique contrairement au PSA sérique, il apporte donc une valeur diagnostique indépendante du PSA [152].

Le seuil de 35, utilisé dans plusieurs études, représente un bon compromis entre les exigences d'une sensibilité suffisante pour ne pas laisser échapper des cancers significatifs et d'une spécificité nécessaire à une meilleure sélection des patients pour la décision de biopsies [152]. Plus le ratio s'éloigne de 35 dans les valeurs basses, plus le risque d'avoir une biopsie positive est faible; à l'inverse, pour un ratio supérieur à 35, la probabilité s'élève d'autant plus que l'on s'éloigne vers les valeurs hautes [91].

II.1.4.2. Evaluation du score PCA3 chez les patients ayant une première série de biopsies négatives

Dans le cadre d'une meilleure prédiction de la positivité des biopsies prostatiques, l'utilité la plus immédiate du test urinaire PCA3 réside probablement dans la situation particulière des patients avec antécédents d'au moins une série de biopsies négatives. Dans ce groupe de patients, il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations consensuelles sur la stratégie de surveillance et, en particulier, sur les conditions de réalisation d'une nouvelle série de biopsies [150, 152].

Le délai à respecter pour réaliser à nouveau une série de biopsies, les critères cliniques, biologiques ou radiologiques qui influencent la décision, ou encore la nécessité même d'une nouvelle série de biopsies ne sont pas clairement définis. Ces imprécisions sont à l'origine d'une grande disparité des pratiques médicales et de la répétition systématique d'un certain nombre de biopsies qui finalement se révéleront à nouveau négatives et donc a posteriori inutiles [152]. Or 10 à 35 % des hommes ayant eu une première série de biopsies négatives, auront un cancer sur les deuxième biopsies [150].

Deux études prospectives multicentriques ont étudié l'apport diagnostique du test PCA3 chez des patients ayant eu une ou deux séries de biopsies prostatiques négatives [167, 168]. Les résultats confirment le gain diagnostique du test, notamment grâce à une meilleure valeur prédictive négative comparée au dosage du PSA et au rapport PSA L/T (Tableau. 15). Le risque d'avoir un cancer en cas de score PCA3 inférieur à 35 était de 17 et 22 %, alors qu'il était de 39 % en cas de score > 35. Plus ce score est élevé, plus le risque de cancer est élevé. Dans la série européenne, seulement 12 % de cancers étaient retrouvés en cas de score PCA3 <

10, comparé à 41 % en cas de score PCA3 > 50 (Figure. 18). Le score PCA3 était également indépendant du dosage du PSA-T, de l'âge, du volume prostatique et du nombre de biopsies précédentes [150].

Tableau 15. Evaluation diagnostique du test urinaire PCA3 chez des patients ayant eu au moins une série de biopsies négatives [150]

Référence	Nombre de patients	Taux de cancer détectés	Se(%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC PCA3
Marks et al.	233	27	58	72	43	83	0.68
Haese et al.	463	28	47	72	39	78	0.66

Se: sensibilité

VPP: valeur prédictive positive

Sp : spécificité

VPN: valeur prédictive négative

AUC: aire sous la courbe

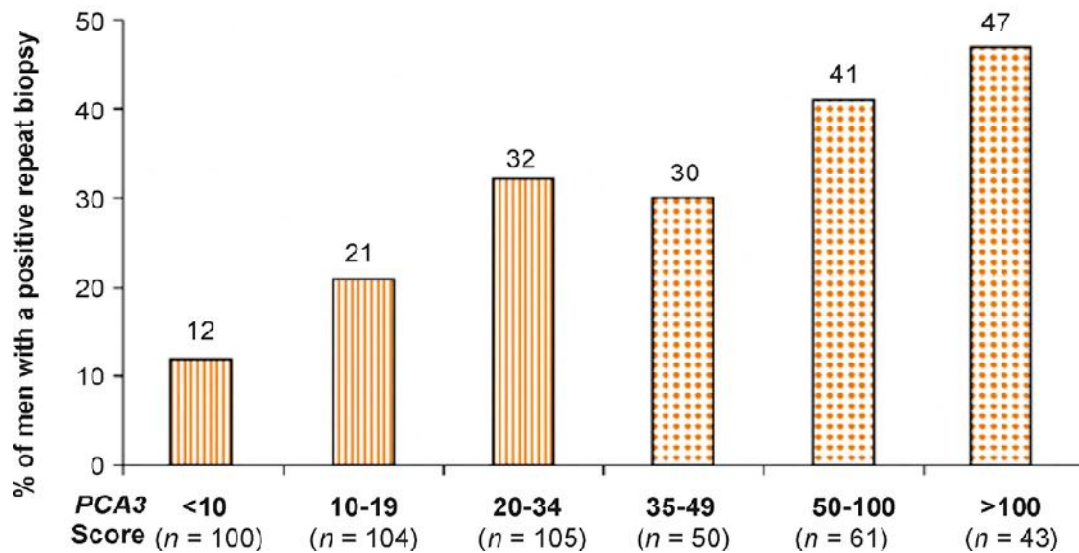


Figure 18. Pourcentage de biopsies positives en fonction du score PCA3 chez des patients ayant eu une première série ou deux séries de biopsies négatives [150, 168]

Par ailleurs, dans l'étude de Chun, un score PCA3 = 24 semblait être le seuil le plus approprié pour identifier un CaP à la seconde biopsie chez 120 hommes avec une sensibilité de 65,8 %, une spécificité de 60 %, une VPN de 81,9 % une VPP de 38,5 % et une AUC de la courbe ROC de 0,627 [169].

Dans cette population de patients aux antécédents de biopsies négatives, le score PCA3 conserve ses performances prédictives, apporte un gain diagnostique important et discriminant, et permettrait en cas de faible score, d'éviter aux patients de nouvelles biopsies.

II.1.5. Intérêt pronostique

Les études qui ont recherché des corrélations entre le score PCA3 et la prédiction d'un pronostic ont rapporté des résultats contradictoires: si la corrélation positive avec le volume tumoral semble être établie, il reste à démontrer l'association entre le score PCA3 et le score de Gleason (déterminé sur la biopsie ou sur la pièce de prostatectomie), le stade pT ou encore le caractère indolent ou agressif du cancer. Une étude récente suggère que le score PCA3 est corrélé au nombre de foyers tumoraux au sein de la glande prostatique [144].

Des séries ont étudié la corrélation du score PCA3 préopératoire aux facteurs d'agressivité et au volume tumoral sur les pièces de prostatectomies. Van Gils et al. n'ont pas retrouvé d'association significative entre un score de PCA3 élevé et les facteurs classiques histopronostiques (volume tumoral, pT, score de Gleason) [144, 177]. En revanche, la médiane du score PCA3 était significativement plus élevée chez les patients avec cancer significatif sur la pièce de prostatectomie (volume tumoral > 0,5 ml, absence de Gleason 4 ou 5) [144].

Les autres études publiées confirment la différence significative du score de PCA3 entre les cancers de faible volume tumoral (ou indolents) et les cancers significatifs, avec notamment une courbe ROC discriminante dans la série de Nakanishi (AUC à 0,76) [150]. En analyse multivariée, le score PCA3 ressortait comme facteur prédictif indépendant du volume tumoral [171]. Une différence significative en termes d'effraction capsulaire et de score de Gleason sur la pièce de prostatectomie (6 versus 7 et plus) était également retrouvée. Ainsi, l'analyse de l'agressivité du cancer semble montrer que plus le score est élevé, plus le cancer est agressif. En revanche, le score PCA3 ne semble pas corrélé au score de Gleason biopsique [150].

Par ailleurs, Ward et col. ont montré qu'il était un facteur prédictif de cancer non significatif indépendant du score de Gleason, du nombre de biopsies positives et de la densité du PSA. Associé à ces facteurs, il améliorerait la sélection de patients porteurs d'un cancer pouvant relever d'une surveillance active [165].

Globalement, au vu de ces performances, les indications du test urinaire PCA3 pour le diagnostic du CaP concernent toutes les situations où le dosage du PSA sérique est, a priori, insuffisant pour aider le clinicien dans la décision de réaliser des biopsies prostatiques [144, 161].

Le score PCA3 devrait être utilisé en conjonction avec d'autres éléments cliniques (antécédents familiaux, antécédent personnel de biopsies, TR), biologiques (PSA sérique) et radiologiques, pour décider d'une nouvelle série de biopsies prostatiques. Il apporte dans tous les cas un gain diagnostique et est un prédicteur indépendant de la positivité des biopsies [172].

Même si de nombreuses études montrent que le bénéfice apporté par le test PCA3 s'observe aussi pour les patients adressés pour primo-biopsies, l'indication la plus évidente concerne les patients avec antécédents de biopsies négatives : ces biopsies ne renfermant pas de cancer ont été justement réalisées, pour la quasi-totalité d'entre elles, du fait d'un PSA augmenté [144] (Figure. 19).

Le test n'est pas encore remboursé en France et seulement deux laboratoires le proposent au prix de 300 euros (Biomnis (www.biomnis.com) à Ivry-sur-Seine et Pasteur Cerba à Cergy (www.pasteur-cerba.com). Son coût élevé limite en partie son utilisation en première intention [150].

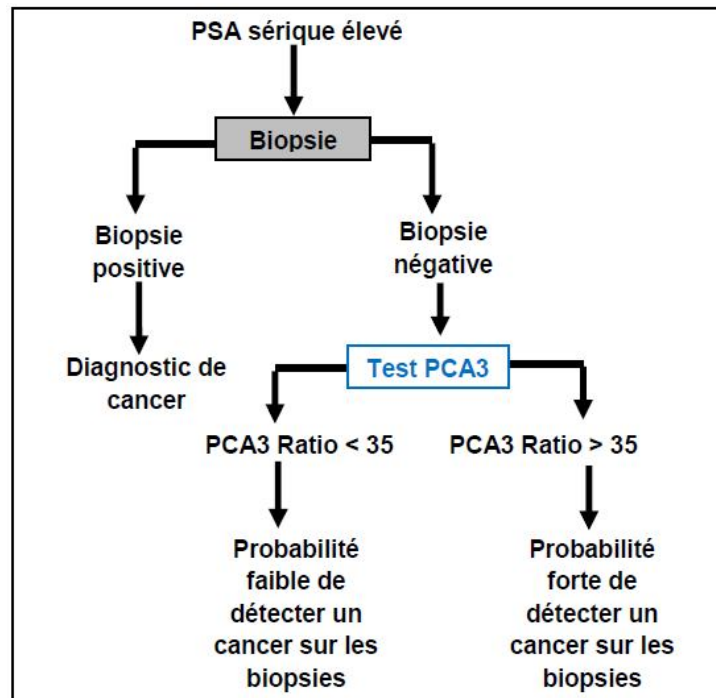


Figure 19. Algorithme d'utilisation de PCA3 en seconde intention pour le diagnostic de cancer de la prostate [172]

II.2. Genèse de fusion

L'identification d'altérations géniques impliquées dans le développement des cancers constitue un des axes principaux de la recherche fondamentale. Les translocations et la fusion de gènes correspondant jouent un rôle important dans les étapes initiales de la carcinogenèse. Plus de 350 fusions de gènes ont été identifiées [173, 174].

La mise en évidence récente de gènes de fusion TMPRSS2-ETS dans une majorité des CaP (plus de 50 %) représente une véritable révolution dans la connaissance biologique de ces tumeurs [175]. Le variant le plus habituel implique deux gènes situés sur le chromosome 21 : TMPRSS2 (21q22.3) et ERG (21q22.2) [82, 173] (Figure. 20).

La découverte de ces réarrangements géniques est à la base de nombreux travaux de recherche laissant prévoir une nouvelle approche moléculaire diagnostique, pronostique et prédictive du CaP. L'étude de bio-marqueurs moléculaires devrait aider à la détection précoce. elle devrait aussi permettre de mieux sélectionner les patients devant bénéficier de biopsies prostatiques ou de rebiopsies [173].

Le gène TMPRSS2 code pour une sérine protéase (sérine protéase transmembranaire 2) fortement exprimée à la fois dans les cellules prostatiques normales et cancéreuses. Possédant dans ses promoteurs des séquences androgéno-dépendantes, son expression est régulée par les androgènes [173, 176].

Les gènes de la famille ETS (ERG, ETV1, ETV4) codent pour des facteurs de transcription intervenant dans les voies de signalisation régulant la croissance cellulaire, la différenciation, la cancérogenèse [173, 176].

L'activation d'ERG par la fusion avec TMPRSS2 serait responsable sous l'influence d'une stimulation androgénique (testostérone) de la surexpression de facteurs de transcription qui pourrait conduire à une reprogrammation épigénétique, une signalisation de WNT, une dysrégulation des voies de l'apoptose, et aboutir à la transformation tumorale de la cellule (Figure.21, 22). Les différentes isoformes des gènes de fusion et leur niveau d'expression pourraient également affecter la progression tumorale [133, 165, 176].

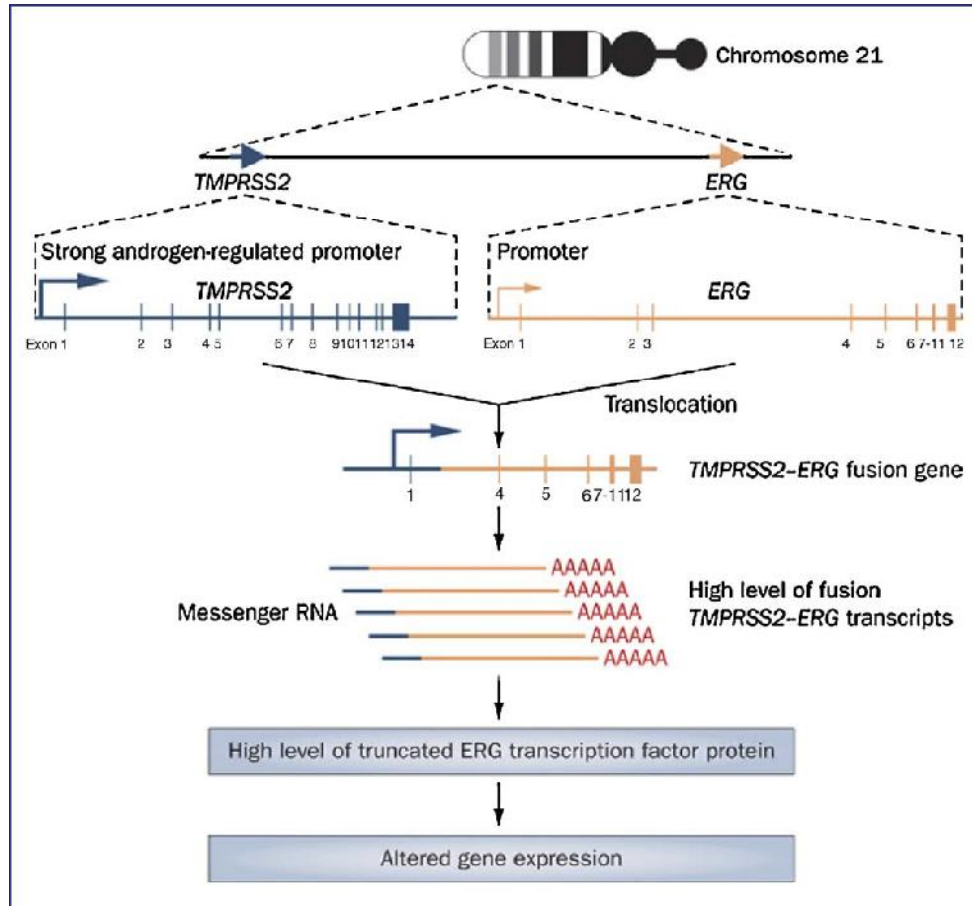


Figure 20. Fusion des gènes *TMPRSS2* et *ERG* [82]

Le fort promoteur transcriptionnel androgéno-dépendant du gène *TMPRSS2* fusionne avec le gène *ERG* pour former un gène de fusion *TMPRSS2-ERG* androgéno-dépendant (au milieu).

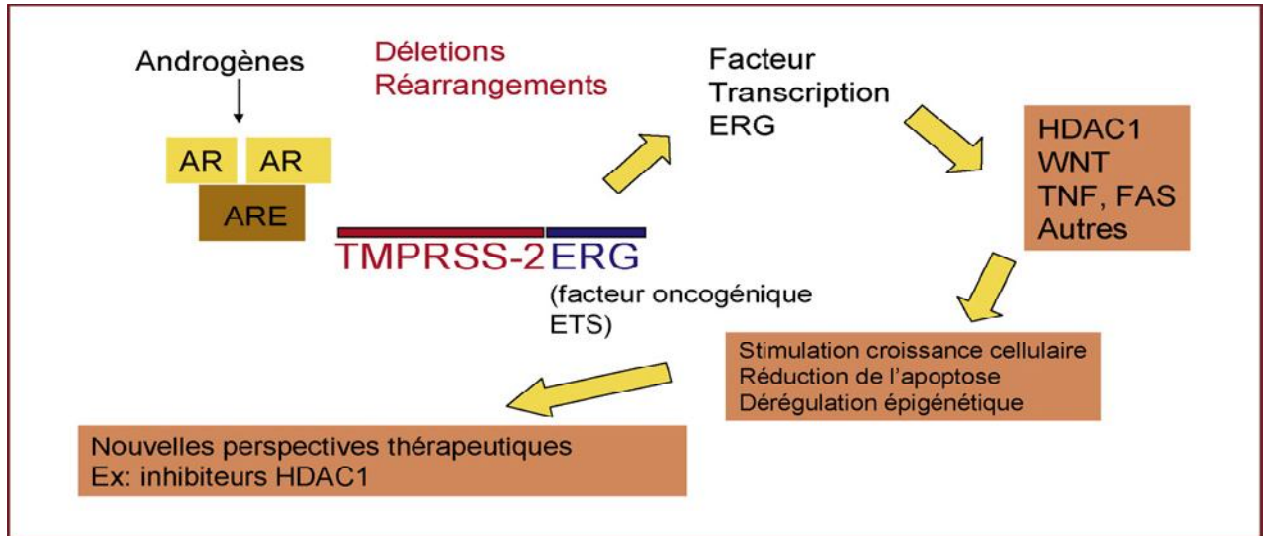


Figure 21. Activation d'ERG par la fusion avec TMPRSS2 [176]

Oncogénèse médiée par les androgènes, après fusion/translocation TMPRSS2 dans les cancers de prostate. Fusion TMPRSS2-ERG: activation d'ERG par la fusion avec TMPRSS2 conduisant à une surexpression d'HDAC1, une reprogrammation épigénétique, une signalisation de WNT, et une dysrégulation des voies de l'apoptose.

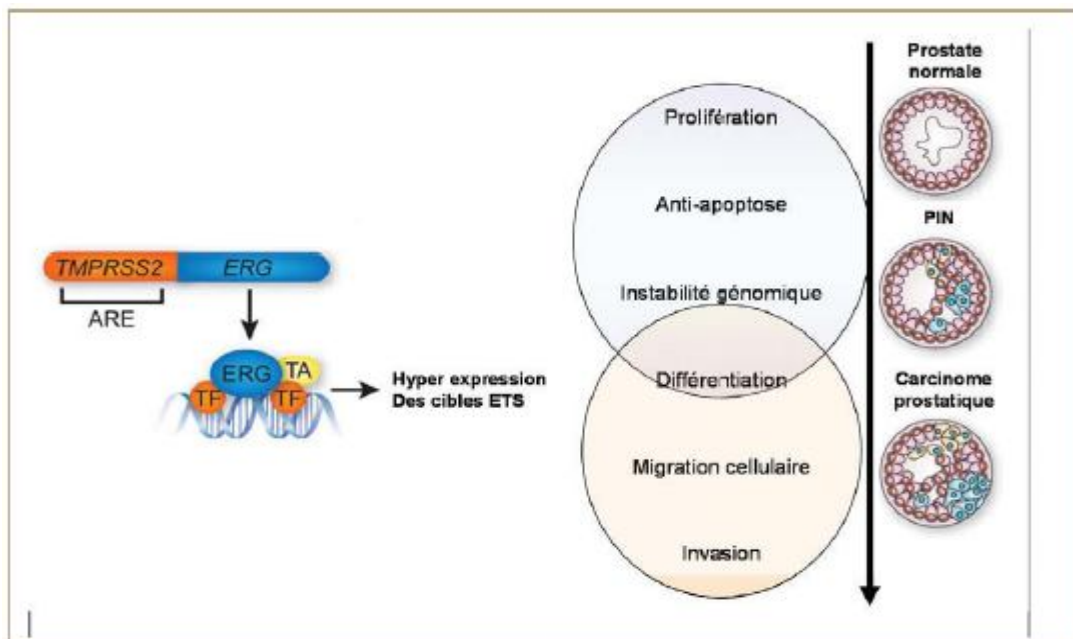


Figure 22. Transformation maligne de la cellule prostatique sous l'effet du réappariement du gène TMPRSS2 avec l'oncogène ERG [165]

L'association par ré appariement génétique du gène TMPRSS2 sous l'activation du récepteur aux androgènes (ARE), avec un oncogène de la famille ETS (ERG) conduit à une activation de processus de transformation maligne de la cellule prostatique.

II.2. 1. Circonstances de découverte

En 2003, Hsu et al. et, en 2004, Oikawa et Yamada ont montré dans les CaP des profils inhabituels de deux gènes codant pour des facteurs de transcription de la famille ETS (family transcription factors): ERG et ETV1 [176]. Petrovics et al. avaient aussi rapporté des surexpressions de facteurs de transcription codés par des gènes de la famille ETS [173].

C'est en 2005 que Tomlins et al. ont identifié des gènes de fusion récurrents dans les CaP grâce à une approche bioinformatique en microarrays appelée cancer outlier profile analysis (COPA) recherchant des aberrations chromosomiques oncogéniques à partir de l'analyse de profils d'expression génique se distinguant des profils habituels [175]. Ils se sont focalisés sur l'analyse de l'expression de gènes impliqués dans des cancers. Dans un premier temps, ils ont identifié par des techniques de PCR quantitative des lignées cellulaires et des échantillons tumoraux qui surexprimaient ERG ou ETV1. En caractérisant les transcripts ERG et ETV1, ces auteurs ont découvert que les parties terminales en 5' de ces deux gènes étaient remplacées par la région 5' non traduite de TMPRSS2. Par des techniques de fluorescence in situ hybridization (FISH), il a été confirmé qu'une majorité de cancers de la prostate présentaient des gènes de fusion TMPRSS2-ERG plus rarement TMPRSS2-ETV1 [173].

II.2. 2. Types et fréquence des gènes de fusion dans les cancers de la prostate

Ce sont des délétions introniques sur les chromosomes 21q,22.2-3 qui sont à la base de ces fusions récurrentes. Ces gènes de fusion impliquent la région 5' non codante de TMPRSS2 (21q22.3) et des membres de la famille de facteurs de transcription ETS qui sont soit ERG (21q22.2), ETV1 (7p21.2) ou ETV4 (17q21). Ils entraînent la surexpression de protéines tronquées ou anormales.

Près de la moitié des 1500 cas de cancers de la prostate localisés analysés dans plus de 12 séries publiées ont des gènes de fusion TMPRSS2-ERG. Il existe environ 15 variant de ce type de gène de fusion. D'autres comme TMPRSS2-ETV1 ou TMPRSS2-ETV4 sont présents dans environ 5 % et 1 %, respectivement.

Il existe d'autres variants. Tomlins et al. ont publié dans Nature quatre autres différentes classes de réarrangements chromosomiques créant des gènes de fusion ETS dans les cancers de prostate autres que les gènes TMPRSS2-ERG [173, 177].

Malgré l'identification constante de nouveaux partenaires de fusion de la famille des ETS, la fusion génétique TMPRSS2-ERG est considérée aujourd'hui comme un marqueur représentatif des fusions génétiques ETS dans le CaP. Compte tenu de la prévalence élevée du CaP dans le monde, la fusion génique TMPRSS2-ERG est devenue la translocation la plus fréquente d'une manière générale dans les tumeurs malignes [178].

II.2. 3. Mise en évidence

Il est actuellement établi que par différentes techniques: FISH, RT-PCR. . . il est possible d'identifier la présence d'un réarrangement de TMPRSS2 avec les gènes ERG dans 40 à 70 % des CaP (Tableau 16) et dans les lésions de PINHG. Une équipe française de Nice vient de montrer, dans une étude rétrospective, qu'il était possible de mettre en évidence la présence de gène de fusion dans 72 % des cas de cancers prostatiques (40/55 cas) par RT-PCR à partir de prélèvements fixés en formol et inclus en paraffine [179]. Il semble actuellement être possible par technique PCR, à partir des urines de patients atteints de CaP localisé après massage prostatique, de mettre en évidence la présence de transcrits de fusion [176].

Tableau 16. Principales publications ayant mis en évidence la fusion de gènes TMPRSS2-ERG [173]

Auteurs	Année	n	Tissu	Fixation	Technique	Incidence (%)
Tomlins et al.	2005	29	Prostatectomie radicale		qRT-PCR/ FISH	55
Cerveira et al.	2006	34	Prostatectomie radicale	Congélation	RT-PCR/ qRT-PCR	50
Hermans et al.	2006	11			FISH/ qPCR	45
Iljin et al.	2006	19	Prostate congelée	Congélation	RT-PCR/ CGH array	37
Laxman et al.	2006	42			qRT-PCR/ FISH	42
Perner et al.	2006	136	Prostatectomie radicale		FISH/ qRT-PCR	49
Soller et al.	2006	29	Biopsies prostatiques		Nested RT-PCR	77
Wang et al.	2006	59			RT-PCR	59
Yoshimoto et al.	2006	15			RT-PCR/ FISH	40
Attard et al.	2007	445	RTUP paraffine	Paraffine	FISH	30
Barry et al.	2007	32			RT-PCR	53
Clarck et al.	2007	26			RT-PCR/ Nested PCR	73
Demicholis et al.	2007	111	RTUP		FISH/ qRT-PCR	15
Hessels et al.	2007	29			RT-PCR	59
Lapointe et al.	2007	54	Prostatectomie radicale	Congélation	CGH array/ RT-PCR	70
Lapointe et al.	2007	64	Prostate et métastases ganglionnaires	Congélation	CGH array	34
Mehra et al.	2007	43			FISH	70
Mehra et al.	2007	96	Prostatectomie radicale	Paraffine	FISH	65
Mosquera et al.	2007	253			FISH	47
Nami et al.	2007	26	Prostatectomie radicale, score de Gleason : 7	Congélation	RT-PCR	42
Nami et al.	2007	165	Prostatectomie radicale	Congélation	RT-PCR	49
Perner et al.	2007	300	Prélèvements en paraffine	Paraffine	FISH	51
Rajput et al.	2007	101			FISH/ qRT-PCR	36
Tu et al.	2007	82	Prostatectomie radicale	Paraffine	qRT-PCR/ FISH	45
Tue et al.	2007	52			RT-PCR/ FISH	48
Winnes et al.	2007	50	Biopsies prostatiques, RTUP, PR	Congélation	RT-PCR	36
Clarck et al.	2008	31			FISH	58
Furusato et al.	2008	45	Prostatectomie radicale	Paraffine	qRT-PCR	67
Jahvar et al.	2008	27			RT-PCR	55
Mao et al.	2008	27			RT-PCR	44
Mehra et al.	2008	27	Métastases Ca prostate hormonoréfractaire		FISH	37

II.2. 4. Intérêt diagnostique

Pour que les patients atteints d'un CaP puissent cependant véritablement tirer profit de la découverte de cette fusion génique, il faut parvenir dans une seconde étape à l'application de cette nouvelle acquisition en pratique clinique. A l'inverse du PSA, qui est certes spécifique du tissu prostatique, mais pas du carcinome prostatique, la fusion génique TMPRSS2-ERG n'a été isolée à ce jour que dans des cellules néoplasiques. Cette translocation est donc nettement plus spécifique que le PSA. La spécificité et la sensibilité peuvent encore être augmentées en combinant la détermination de la fusion TMPRSS2-ERG, le screening du PSA et la mesure d'autres bio-marqueurs [178].

Les premières études montrent que la détection des gènes de fusion dans les urines est corrélée aux biopsies positives avec une spécificité élevée de 82 à 90 % mais avec une sensibilité faible [50].

Laxman et al. ont détecté des transcrits TMPRSS2-ERG chez 42 % des hommes présentant un CaP. Par la suite, dans une étude prospective de 234 hommes hospitalisés pour réalisation de biopsies, les mêmes auteurs. Ont rapporté qu'un panel de quatre bio-marqueurs de transcriptions urinaires (comprenant TMPRSS2-ERG, SPINK1, PCA3 et GOLPH2) a dépassé les performances du PSA sérique et de PCA3 pour prédire la présence de CaP.

Une étude hollandaise récente a évaluée la valeur diagnostique et pronostique de Progenesa® PCA3 et du gène de fusion TMPRSS2-ERG comme bio-marqueurs individuels et en groupe du CaP. Les auteurs ont conclu que la mise en œuvre du nouveau panel de bio-marqueurs urinaires PCA3 et TMPRSS2-ERG dans la pratique clinique conduirait à une réduction considérable du nombre de biopsies prostatique [180].

II.2. 5. Intérêt pronostique

Plusieurs études ont évalué la signification pronostique de l'existence de gènes de fusion avec des résultats contradictoires et peu interprétables du fait de la taille limitée des effectifs [173] (Tableau 17).

Demichelis et al. ont rapporté, sur une cohorte de 111 patients, une corrélation entre la présence d'altération génomique d'ERG et la survie spécifique [176].

Les études de cohortes de patients présentant une tumeur localisée sous simple surveillance « watchful waiting » ont retrouvé un impact négatif, avec une diminution de la survie spécifique en cas de fusion TMPRSS2-ERG [176, 181].

Par ailleurs, les premières données de Nam et al. à Toronto, suggérant que la présence de gène de fusion TMPRSS2-ERG des patients traités par chirurgie était un important facteur pronostique de récurrence, ont été confirmées dans une série plus importante de 165 patients avec une tumeur localisée traitée par prostatectomie totale entre 1998 et 2006. L'expression d'un gène de fusion était retrouvée dans 81 cas (49,1 %). Le sous-groupe présentant un gène de fusion avait un risque de rechute à cinq ans significativement très supérieur (58,4 % versus 8,6 %, $p < 0,0001$) [173]. Après analyse multivariée, la présence de gène de fusion représentait le facteur pronostique le plus important, indépendant du grade, du stade et du taux de PSA [173]. En 2008, Attard et al. ont montré que la perte de la séquence 5'-ERG associée à la duplication des fusion TMPRSS2-ERG était un facteur péjoratif de survie, indépendant du score de Gleason et du taux des PSA [181]. D'autres publications, plus récentes, ne semblent pas confirmer ces résultats [176].

La présence de ces gènes de fusion semble être corrélée aux autres critères d'agressivité tumorale: stade (pT3), marges positives et métastase ganglionnaire [181]. Des sous-types moléculaires distincts pourraient définir des populations à risque de progression différente. Sur une cohorte de 429 patients ayant eu un diagnostic de CaP sur des copeaux de résection et une surveillance sans traitement, Attard et al. rapportent que les altérations du gène ETV1 n'augmenteraient pas la mortalité spécifique [181].

Des études prospectives sont nécessaires pour valider ces résultats et continuer à élucider l'association entre le statut de ces fusions de gènes et l'évolution clinique [82].

Tableau 17. Fusion TMPRSS2-ERG et facteurs pronostiques [173]

Auteurs	Année	n	Technique	Conclusion	Remarques
Attard et al.	2007	445	FISH	Corrélié au stade au score et à la survie spécifique : 25 % de survie à 8 ans vs 90 % ($p = 0,042$)	Sous-groupe 2 + Edel : 3' ERG sans 5' ERG
Demichelis et al.	2007	111	FISH/qRT-PCR	Cohorte surveillance, corrélié à la survie spécifique	
Furusato et al.	2008	45	qRT-PCR	Pas de corrélation avec le score de Gleason, ni avec le stade, ni le stade métastatique	Hétérogénéité d'expression au sein des différents foyers tumoraux, les seuls facteurs prédictifs de récurrence sont le score de Gleason et le volume tumoral
Lapointe et al.	2007	64	CGH array	Délétion 21q22 (TMPRSS2-ERG) n'est pas corréliée à la survie	Sous-groupe -21q22 et -8q21 (NKX3-1) corrélié à l'agressivité tumorale
Lapointe et al.	2007	54	CGH array/RT-PCR	Pas de corrélation avec le score de Gleason, ni avec le stade, ni le stade métastatique, ni avec la survie	
Mehra et al.	2007	96	FISH	Pas de corrélation avec la récurrence biologique. Association avec pT3 ($p = 0,04$)	
Nami et al.	2007	26	RT-PCR	Corrélié à la présence de marges positives (80,8 % vs 19,2 %) et à récurrence biologique (63,6 % vs 13,3 %)	Haut risque de récurrence
Nami et al.	2007	165	RT-PCR	Corrélation avec la récurrence biologique (45,7 vs 7,1 %). Facteur indépendant du stade, grade et taux de PSA	Analyse multivariée : grade et statut de fusion sont les seuls facteurs indépendants de récurrence biologique
Perner et al.	2007	300	FISH	Pas de corrélation avec le score de Gleason	
Perner et al.	2006	136	FISH/qRT-PCR	Corrélié au stade et au N +	
Petrovics et al.	2005		Microarray RT-PCR	Corrélié au bas stade, bas grade et marges négatives	
Rajput et al.	2007	101	FISH/qRT-PCR	Corrélié au score de Gleason (intermédiaire et élevé)	
Tu et al.	2007	82	qRT-PCR/FISH	RT-PCR : 45 %, FISH : 46 %, pas de corrélation au stade, inversement corrélié au score de Gleason	Deux sous-groupes morphologiques TMPRSS2-ERG+ mucine ($p = 0,004$), cribriforme, cytoplasme basophile, TMPRSS2-ERG- : carcinome à cellules pousseuses, cellules indépendantes, extension intraductale
Winnes et al.	2007	50	RT-PCR	Corrélation avec un score de Gleason bas et survie	
Yoshimoto et al.	2006	15	RT-PCR/FISH	Pas de corrélation avec la survie, cancer de prostate de haut grade SG 6-9	

II.2. 6. Gènes de fusion et caractéristiques phénotypiques

Plusieurs études se sont intéressées à la corrélation entre la morphologie et la présence de ces gènes de fusion. Les travaux de Mosquera et al., sur 235 cas de cancers prostatiques, ont montré de possibles relations entre ces altérations moléculaires et des caractéristiques phénotypiques. Les tumeurs avec au moins trois des critères morphologiques suivants : présence d'un contingent intraductal prédominant, cellules en bagues à chaton, présence de mucines et de volumineux nucléoles ; sont associées à une fusion des gènes TMPRSS2-ERG, dans 93 % des cas. Chez les patients TMPRSS2-ERG+, 24 % des cas ne présentent pas ces critères morphologiques [176].

Tu et al. ont montré, sur 82 cas de cancers prostatiques, que la fusion TMPRSS2-ERG était corrélée au phénotype riche en mucine avec individualisation de deux sous-groupes morphologiques : carcinome riche en mucine, d'aspect cribriforme, associé à des cytoplasmes basophiles, pour les patients TMPRSS2-ERG+ et carcinome à cellules spumeuses, cellules indépendantes, extension intraductale, pour les patients TMPRSS2-ERG (p = 0,004) [182]. Ces caractéristiques morphologiques particulières apparaissent dans ces études statistiquement significatives. L'effet biologique de la surexpression de TMPRSS2-ERG pourrait privilégier des voies favorisant ces caractéristiques morphologiques observées par les pathologistes [176].

II.3. Alpha-méthylacyl-CoA racémase

En plus d'utiliser l'AMACR comme marqueur sérique, plusieurs groupes se sont focalisé sur la tentative de détecter l'AMACR dans l'urine. Cette détection a montré des résultats prometteurs pour le diagnostic du CaP.

En 2004, Zielie et al. ont utilisé la méthode (RT-PCR) sur les échantillons urinaires après la réalisation du TR et ils ont normalisé les niveaux d'AMACR à PSA pour calculer un score d'AMACR relatif (RAVS), qui prédit le CaP chez 70% des patients. D'autres études ont utilisé la détection immunocytochimique urinaire et l'analyse par Western blot d'AMACR pour identifier les patients CaP avec un certain succès [138, 139].

En outre, il a été montré que l'expression AMACR peut avoir une valeur pronostique, associés de manière significative à la récurrence et à la mort liée au cancer [139]

D'autre part, association PCA3 et AMACR sur une cohorte de 92 patients a montré des performances de détection intéressantes. Le score AMACR a été affecté d'une sensibilité de 70 % et d'une spécificité de 71 %. Ces chiffres atteignent 81 et 84 % respectivement, si l'on considère la combinaison des deux marqueurs [133].

III. Autres bio-marqueurs

III.1. Kallicreine Humaine 2

Dans la famille des kallicréines humaines, 15 membres sont actuellement recensés, dont trois seulement semblent être spécifiquement prostatiques : hK2, hK3 (PSA) et hK4. hK2 est le membre qui a été le plus étudié [66] .

L' hK2 est une sérine protéase et présente une homologie de 80 % avec le PSA, elle est sécrétée par la prostate de façon spécifique. En dépit de leurs similitudes structurales, l'hK2 et le PSA diffèrent dans leur activité enzymatique. Les taux de hK2 dans les tissus prostatiques, le sperme et le sérum sont ainsi inférieurs à 2 % des taux de PSA, même si l'expression des ARNm de hK2 n'atteint que 50 % des taux d'expression des ARNm du PSA-T. De la même façon que le PSA, l'hK2 sérique est présente sous deux formes dans le sang : l'une liée à différents inhibiteurs de protéase et l'autre (prépondérante) libre dans la circulation [82].

Il a été démontré que l'expression de la hK2 augmentait lors du passage de l'épithélium prostatique bénin au cancer primitif et aux métastases lymphatiques ; contrairement à la réduction des taux de PSA observée dans certains cancers de la prostate peu différenciés. Ces résultats sont très évocateurs d'une plus grande capacité de la hK2, par rapport au PSA, de différenciation entre HBP et CaP [57].

Plusieurs études ont montré que, lorsqu'il est utilisé conjointement avec le PSA-L et le PSA-T, le taux d'hK2 sérique permet d'améliorer sa valeur prédictive positive dans le dépistage du CaP [82].

Dans une étude préliminaire, il a été prouvé que l'association de hK2 au PSAL/T dans un rapport $hK2 \times PSAT/PSAL$, présentait une sensibilité et une spécificité supérieures au PSAT seul, et pourrait éviter des biopsies inutiles dans la tranche de PSA-T 2-4 ng/ml [66].

Il a également été suggéré que hK2 pouvait être associée à un grade de Gleason plus haut, une extension extracapsulaire et un taux plus élevé de récurrence biologique chez les patients traités par prostatectomie radicale. Toutefois, cette constatation n'a pas été validée par d'autres auteurs [57].

Dans une étude rétrospective, les concentrations sanguines du hK2 libre et total ainsi que du PSA libre et total ont été mesurées chez 867 patients traités par prostatectomie radicale pour un cancer cliniquement localisé. L'association de la concentration de ces différents marqueurs avec ultérieurement une extension extracapsulaire, une invasion de la vésicule séminale et une rechute a été recherchée dans un sous-groupe de patients ayant un taux de PSA-T préopératoire inférieur à 10 ng/ml. Les résultats montrent que, si la concentration en PSA-T a une capacité limitée à prédire l'évolution d'un cancer chez les hommes avec un taux de PSA inférieur à 10 ng/ml, des concentrations élevées de hK2 peuvent significativement prédire des risques d'extension extracapsulaire, d'une invasion de la vésicule séminale et d'une rechute biochimique, faisant de la hK2 un marqueur important de pronostic défavorable [129].

Ainsi, hK2 semble être un facteur prédictif indépendant de CaP, mais son intérêt en association ou en remplaçant du rapport PSA-L/T reste à confirmer. Les résultats des études menées à ce jour ne semblent pas prédire que hK2 puisse se substituer au PSA-T [66].

III.2. Sarcosine

La sarcosine est une glycoprotéine qui résulte de la méthylation d'un acide amine, la glycine. L'ajout de sarcosine à des cultures de cellules prostatiques augmenterait leurs capacités invasives. D'autre part, les taux de sarcosine seraient augmentés sur des échantillons de tissus tumoraux prostatiques et sur des tissus métastatiques. Cette constatation sur les tissus pourrait être corrélée aux taux urinaires de sarcosine. Ainsi 79% des patients présentant un cancer métastatique et 42% des patients présentant un cancer localisé auraient des taux de sarcosine élevés, alors qu'il n'y aurait pas d'élévation chez les sujets témoins.

La sarcosine serait donc un marqueur d'agressivité tumorale que l'on pourrait détecter dans les urines [183].

III.3. Hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeurs

L'hyperméthylation des gènes aboutit à la perte de leur expression, et lorsqu'il s'agit de gènes suppresseurs de tumeur, à la promotion de la croissance tumorale.

Les gènes suppresseurs de tumeurs fréquemment hyperméthylés dans le CaP sont GSTP 1 (plus de 90% des cas), RASSF 1, RAR β 2 et APC. En plus d'être des facteurs d'agressivité tumorale, ces 4 gènes hyperméthylés pourraient constituer un test performant pour la détection des CaP. Ainsi obtiendrait-on une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 85% en combinant leur détection [183].



Conclusion



Le PSA-T est le marqueur tumoral de référence du CaP, il a révolutionné son diagnostic ainsi que son traitement, mais sa faible spécificité vis-à-vis du cancer conduit à un risque de biopsies inutiles, de surtraitement et de morbidité. En outre, il reste un marqueur de pathologie prostatique et non spécifiquement un marqueur du CaP.

De ce fait, de nouveaux bio-marqueurs plus spécifiques du CaP sont venus pour compléter, voire remplacer le PSA. Une amélioration est souhaitable afin de mieux individualiser les patients ayant un profil agressif par rapport à ceux ayant une maladie indolente. L'intérêt de nouveaux marqueurs tels que le pPSA, AMACR, EPCA-2, PCA3, ou TMPRSS2-ERG est aujourd'hui grandissant.

Du concept de dosage sérique simple, les stratégies diagnostiques s'orientent vers la combinaison de plusieurs dosages sanguins et urinaires, qui semble prometteuse pour améliorer le dépistage du CaP.

Au total, la réalisation de ces nouveaux tests relève d'une pratique urologique (interrogatoire, TR, massage prostatique). La possibilité d'éviter des biopsies aux patients sains est mise en avant par les laboratoires qui développent et commercialisent ces nouveaux tests, dont le coût pour la collectivité sera le principal facteur limitant.



Résumé



RESUME

Titre: Cancer de la prostate: actualité dans le diagnostic biologique

Auteur: Hajar Rahal

Mots clés: Cancer de la prostate, dépistage, PSA, nouveaux bio-marqueurs

Le cancer de la prostate a fortement augmenté ces dernières années. Il constitue le premier cancer chez l'homme de plus de 50 ans et la deuxième cause de décès par cancer après le cancer du poumon.

L'introduction du dosage sérique du PSA en pratique clinique a permis la détection du cancer de la prostate à un stade curable. Pourtant, ce dosage apporte peu d'information lorsqu'il se situe entre 4 et 10 ng/ml.

Une façon d'améliorer la valeur informative du PSA a été de créer des outils biologiques dérivés du PSA comme le rapport PSA libre/PSA total.

Actuellement, le développement de nouveaux bio-marqueurs sériques (ProPSA, EPCA-2 et AMACR) ou urinaires (PCA3, Gènes de Fusion et AMACR), plus spécifiques et plus sensibles que le PSA total, est apparu nécessaire afin de diminuer le nombre de biopsies réalisées inutilement ou même d'identifier précisément les patients qui ont un cancer évolutif.

Le concept index phi (Prostate Health Index) intègre, dans un algorithme plus performant, les dosages sériques du PSA total, du PSA libre et du (-2) pro-PSA.

En le rapportant au PSA urinaire, le dosage urinaire du PCA3 détermine un ratio utilisable comme marqueur de risque pour des situations diagnostiques difficiles.

Les gènes de fusion du cancer de la prostate, récemment découverts, sont prometteurs comme marqueurs de ce cancer.

Outre leur utilité en histologie comme aide au diagnostic, l'AMACR et l'EPCA-2 pourraient être détectés dans le sang et devenir des marqueurs de cancer de la prostate.

Or, le coût de ces nouveaux marqueurs limite leur utilisation actuelle à des situations individuelles

Summary

Title: Prostate Cancer: Prostate cancer: news in the biological diagnosis

Author: Hajar Rahal

Keywords: Prostate cancer, screening, PSA, new biomarkers

The prostate cancer has increased dramatically in recent years. It is the first human cancer more than 50 years and the second leading cause of cancer death after lung cancer.

The introduction of serum PSA in clinical practice has led to the detection of prostate cancer at a curable stage. However, this assay provides little information when it is between 4 and 10 ng / ml.

One way to improve the informative value of PSA was to create biological tools PSA derivatives such as free PSA / total PSA ratio.

Currently, the development of new serum biomarkers (ProPSA, EPCA-2 and AMACR) or urine biomarkers (PCA3 and AMACR Fusion Genes), more specific and more sensitive than total PSA, became necessary to reduce the number of biopsies unnecessary or even accurately identify patients who have active cancer.

The index concept phi (Prostate Health Index) incorporates in a more efficient algorithm, the serum levels of total PSA, free PSA and (-2) Pro-PSA.

By relating the urinary PSA, urinary PCA3 assay determines a ratio used as a marker of risk for difficult diagnostic situations.

The gene fusion prostate cancer, recently discovered, is promising as markers of cancer.

Besides the AMACR and EPCA-2 used in histology as a diagnostic aid, could be detected in the blood and become markers of prostate cancer.

However, the cost of these new markers limits their current use in individual situations.

ملخص

العنوان : سرطان البروستاتا: : مستجدات التشخيص البيولوجي

من طرف: هاجر رحال

الكلمات الأساسية: سرطان البروستاتا, الفحص, المؤشرات البيولوجية الجديدة, PSA

تزايد سرطان البروستاتا بشكل كبير في السنوات الأخيرة. ويشكل أول سرطان عند الرجال اللذين يتجاوز عمرهم 50 سنة، وكذا السبب الرئيسي الثاني للوفاة بالسرطان بعد سرطان الرئة.

مكن إدخال الاختبار المصلي ل PSA في الممارسة السريرية من الكشف عن سرطان البروستاتا في مرحلة قابلة للشفاء. ومع ذلك، يوفر هذا الاختبار معلومات قليلة عندما يكون بين 4 و 10 نانوغرام / مل.

و لتحسين المعرفة بقيمة PSA تم خلق وسائل بيولوجية صادرة من PSA مثل نسبة PSA الحرة / مجموع نسب PSA.

حاليا، يعد ظهور علامات بيولوجية جديدة في المصل (ProPSA، EPCA-2 و AMACR)، أو في البول (PCA3 وجينات الانصهار و كذا AMACR) التي تعتبر أكثر تحديدا وأكثر حساسية من مجموع PSA , ضرورة لتخفيض عدد الخزعات التي لا لزوم لها أو حتى التعرف بدقة على المرضى الذين لديهم سرطان تطوري.

مفهوم مؤشر phi (مؤشر صحة البروستاتا) يدمج الاختبار المصلي ل PSA الإجمالي و PSA الحر وكذا Pro-PSA (2-).

الاختبار البولي ل PCA3 يمثل نسبة تستعمل كعلامة للخطر في حالات التشخيص الصعب.

اكتشف مؤخرا جين الانصهار لسرطان البروستاتا الذي سيعد مستقبلا واحد من علامات الكشف عن هذا السرطان.

وإلى جانب استخدام AMACR و EPCA-2 في علم الأنسجة كوسيلة التشخيص يمكن أن يتم الكشف عنها في الدم كعلامة من علامات الإصابة بسرطان البروستاتا.

ومع ذلك فإن تكلفة هذه العلامات الجديدة تحد من استخدامها الحالي في الحالات الفردية



Annexe



▪ Sensibilité et spécificité

En statistique, la sensibilité d'un test mesure sa capacité à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée. Elle s'oppose à la spécificité, qui mesure la capacité d'un test à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée.

	Malade	Non malade
Test positif	VP	FP
Test négatif	FN	VN

Le tableau montre les résultats possibles lors de la mesure de la validité intrinsèque d'un test. Dans ce tableau, on observe que:

- VP (vrais positifs) représente le nombre d'individus malades avec un test positif,
- FP (faux positifs) représente le nombre d'individus non malades avec un test positif,
- FN (faux négatifs) représente le nombre d'individus malades avec un test négatif,
- VN (vrais négatifs) représente le nombre d'individus non malades avec un test négatif.

La sensibilité, ou la probabilité que le test soit positif si la maladie est présente, se mesure chez les malades seulement. Elle est donnée par $VP / (VP + FN)$. Une mesure de la sensibilité s'accompagne toujours d'une mesure de la spécificité. Cette dernière se mesure chez les non-malades seulement ainsi la spécificité, ou la probabilité d'obtenir un test négatif chez les non-malades, est donné par $VN / (VN + FP)$

▪ Valeur prédictive positive et négative : VPN, VPP

-La valeur prédictive positive est la probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est positif.

-La valeur prédictive négative est la probabilité que la maladie ne soit pas présente lorsque le test est négatif.

La valeur prédictive positive est $VP / (VP + FP)$ et la valeur prédictive négative est $VN / (VN + FN)$. Un tel mode de calcul n'est valide que lorsque l'échantillon sur lequel on étudie le test ou l'examen est représentatif de la population dont il est extrait

▪ **Ecart type et intervalle de confiance 95%**

L'écart type est une notion mathématique définie en probabilités et appliquée à la statistique. L'écart type est une mesure de la dispersion d'une variable aléatoire réelle. Il est défini comme la racine carrée de la variance. Il a la même dimension que la variable aléatoire dont on calcule la dispersion. L'écart type sert à mesurer la dispersion d'un ensemble de données. Plus il est faible, plus les valeurs sont regroupées autour de la moyenne, il permet de déterminer un intervalle dans lequel on trouve une majorité de la population. L'écart type est aussi utilisé pour construire un intervalle de confiance (IC 95%) attribuable à un échantillon

▪ **Courbe ROC**

La courbe ROC (de l'anglais Receiver Operating Characteristic) est une mesure de la performance d'un classificateur binaire, c'est-à-dire d'un système qui a pour objectif de catégoriser des entités en deux groupes distincts sur la base d'une ou plusieurs de leurs caractéristiques. Graphiquement, on représente souvent la mesure ROC sous la forme d'une courbe qui donne le taux de vrais positifs (sensibilité: fraction des positifs qui sont détectés (correctement)) en fonction du taux de faux positifs (fraction des négatifs qui sont détectés (incorrectement)) pour ce même groupe.

▪ **Valeur p**

La valeur p est la probabilité qu'un événement quelconque soit le simple fait du hasard.

- De façon purement arbitraire, on considère en général comme « statistiquement significatives » les valeurs de p inférieures à 1 chance sur 20 autrement dit que la probabilité (p) qu'une valeur soit due au hasard ne dépasse pas 5%

- $p < 0,05 \Rightarrow$ différence statistiquement significative
- $p > 0,05 \Rightarrow$ différence non statistiquement significative.



Bibliographie



- [1] **A. Berroukche, M. Bendahmane, B.A. Kandouci.** Performance du dosage de PSA dans le dépistage précoce du cancer de la prostate (étude cas-témoins dans un hôpital de l'Ouest algérien). *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2012) 27, 54—60.
- [2] **X. Rebillard, A. Villers et al.** Cancer de la Prostate. *Progrès en Urologie* (2002), 12, N°5, Supp.2.
- [3] **L. Lemaître, P. Puech, X. Leroy, B. Renard, A. Villers.** Imagerie du cancer de la prostate localisé 2010. *Radiologie et imagerie médicale - génito-urinaire - gynéco-obstétricale – mammaire* 34-421-A-10.
- [4] **Carole Emile.** Nouveaux marqueurs du cancer de la prostate. *OptionBio* Lundi 23 mars 2009, n° 415.
- [5] www.urofrance.org/fileadmin/medias/journee-prostate/.../dossier-presse. Cancer de la prostate: évitons les raccourcies. Association française d'urologie (AFU), 8ème journée Nationale de la prostate 20 septembre 2012.
- [6] **L. Multigner, J-R. Ndong, A. Oliva, P. Blanchet.** Polluants environnementaux et cancer de la prostate: données épidémiologiques. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 848-856. .
- [7] **DG Bostwick, HB Burke, D. Djakiew, S. Euling, SM Ho, J. Landolph, et al.** Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 101:2371—490.
- [8] **G. Fournier, A. Valeri, P. Mangin, O. Cussenot.** Cancer de la prostate. *Epidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie. Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (2004) 18-560-A-10.
- [9] **O. Cussenot, G. Fournier.** Génétique et urologie. Hypertrophie bénigne de la prostate : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2000;10:857—95.
- [10] **T. Seisen, M. Rouprêt, A. Faix, S. Droupy.** La prostate: une glande au carrefour uro-génital *Progrès en urologie* (2012) 22, S2-S6.
- [11] **L. Bastien, R.O. Fourcade, B. Makhoul, P. Meria, F. Desgrandchamps.** Hyperplasie bénigne de la prostate. *Urologie* 2011 18-550-A-10.
- [12] **J.-N. Cornu, O. Cussenot.** Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique, *Urologie* 2011 18-500-B-10.

- [13] **Souad Hamamouch.** Le PSA et cancers prostatiques valeur diagnostique et pronostique orientations thérapeutique. Thèse N° 194 1989 (Université Mohammed V Suissi : Faculté de médecine et pharmacie de Rabat).
- [14] **Assiby Yara Samedi Sandrine.** Intérêt du rapport PSAlibre/PSAtotal dans le diagnostic précoce du cancer de la prostate (série de 81 cas). Thèse N° 94 2008. (Université Mohammed V Suissi : Faculté de médecine et pharmacie de Rabat).
- [15] **A.Villiers, M. Devonec.** Anatomie de la prostate. EMC Néphrologie – Urologie. 1993 ; 18 -500-A-10.
- [16] **Sanaâ Benhaourech.** Cancer de prostate avec $PSA \leq 4ng/ml$. Thèse N°.197 2010 (Université Hassan II : Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca).
- [17] **D.Theodorescu, TL. Krupsky.** Prostate Cancer - Biology, Diagnosis, Pathology, Staging, and Natural History. Emedicine ; 2009.
- [18] **Jawad El-Azhari.** le cancer de la prostate à l'Hopital Militaire d'Instruction Mohamed V: profil épidémiologique, aspects clinico-histologiques et thérapeutique(à propos de 568 cas).Thèse N°199 2009 (Université Mohammed V Suissi : Faculté de médecine et pharmacie de Rabat).
- [19] **L .Lemaitre, A. Delebarre, A. Villers, P. Puech.** Échographie et imagerie par résonance magnétique de la prostate normale. Radiodiagnostic - Urologie Gynécologie 34-420-A-10 2007. .
- [20] **L. Boccon-Gibod.** Cancer de la prostate : stratégies diagnostique et thérapeutique. AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 1998 5-0692.
- [21] **P.-M. Martin, X. Muracciole, C. Berenguer, F. Boudouresque , L'H. Ouafik.** Évolution de la cellule normale à la cellule cancéreuse prostatique hormonodépendante–hormono-indépendante Médecine Nucléaire 32 (2008) 5–23.
- [22] **LV Stewart, NL.Weigel.** Vitamin D and prostate cancer, Exp Biol Med 2004; 229:277-84.
- [23] **T. Ylikomi, I. Laaksi, YR Lou, P. Martikainen, S. Miettinen, P. Pennanen, et al.** Antiproliferative action of vitamin D. Vitam Horm 2002;64: 357-406.
- [24] **B. Djavan, M. Susani, B. Bursa, A. Basharkhah, Simakr, M. Marberger.** Predictability and significance of multifocal prostate cancer in theradical prostatectomy specimen.Tech Urol. Sep 1999;5(3):139-42.

- [25] **M. Peyromaure et al.** Le dépistage du cancer de la prostate en 2009 : mise au point du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. *Progrès en urologie* (2010) 20, 17—23.
- [26] **X. Rebillard, B. Trétarre, groupe Francim.** Épidémiologie des cancers urologiques en France. *Rev Prat* 2007;57:595—602.
- [27] **A. Jemal, R. Siegel, E. Ward, Y. Hao, J. Xu, MJ. Thun.** Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4):225—49.
- [28] **Arnauld Villers, Pascale Grosclaude.** Épidémiologie du cancer de la prostate Article de revue. *Médecine Nucléaire* 32 (2008) 2-4.
- [29] **C. Hill, F. Doyon.** La fréquence des cancers en France : mortalité en 2003, évolution depuis 1968 et cancers de l'enfant. *Bull Cancer* 2007;94:7—13.
- [30] **N. Bossard, M. Velten, L. Remontet, A. Belot, N. Maarouf, AM Bouvier, et al.** Survival of cancer patients in France: a population-based study from the Associations of the french cancer registries (Francim). *Eur J Cancer* 2007;43: 149—60.
- [31] **Lag Ries, Melbert D, M. Krapcho, DG. Stinchcomb, N. Howlader, MJ. Horner, et al.** SEER cancer statistics review, 1975—2005. Surveillance, epidemiology, and end results. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2008.
- [32] **P. Berthon, A. Valeri, A. Cohen-akenine, E. Drelon, T. Paiss, G. Wöhr, et al.** Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am J Hum Genet.* Jun 1998; 62(6):1416-24.
- [33] **L. Coussa, S.Machuca, A.-S. Gauchez.** Le dépistage du cancer de la prostate en 2005 : Quelle place pour le PSA ? *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 21 (2006) 105-109.
- [34] **M. Waldert, MD, B. Djavan, MD.** Cancer de la prostate du sujet âgé, *Annales d'urologie* 40 (2006) 336—341.
- [35] **HI. Scher et al.** Editors. *Clinical oncology*. New York: Churchill Livingstone ; 2000. p. 1823-84.
- [36] **H. Hamadeha et al.** Facteurs génétiques déterminant les variations anatomiques de la prostate. *Progrès en urologie* (2008) 18, 214-222. Doi : 10.1016/j.purol.2007.12.014.

- [37] **AV. Bono.** The global state of prostate cancer : epidemiology and screening in the second millennium. *BJU International* 94 (s3), 1-2. doi : 10.1111/j.1464-410X.2004.05133.x.
- [38] **H. Yu, T. Rohan.** Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 1472-89.
- [39] **P. Boyle, G. Severi, GG. Giles.** The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003 ; 30 : 209-217.
- [40] **S. Larré et al.** Impact de l'obésité sur le PSA lors du dépistage du cancer de la prostate. *Progrès en Urologie* (2007), 17, 8 15-8 18.
- [41] **J. Irani, O. Lefebvre, F. Murat, Dahmanill, B. Dore.** Obesity in relation to prostate cancer risk : comparison with a population having benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.*, 2003 ; 91 : 482-484.
- [42] **EE. Calle, C. Rodriguez, K . Walker-Thurmond, MJ. Thun.** Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.*, 2003 ; 348 : 1625-1638.
- [43] **ME. Florian et al.** The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. *BJU International* 100 (4) , 733-737. doi :10.1111/j.1464-410X.2007.07091.x.
- [44] **ML. Taylor, AG. Mainous.** Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med* 2005 ; 37 : 506-12.
- [45] **K. Zoltan et al.** Human Papillomavirus 16, 18, and 33 Infections and Risk of Prostate Cancer: A Nordic Nested Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 ; 14(12). December 2005. .
- [46] www.urofrance.org/fileadmin/.../journee-prostate/2007/dossier-presse.pdf. Journée nationale de la prostate 20 septembre 2007.
- [47] **Lucile Jeanne.** Les nouveaux marqueurs des cancers de la prostate. *OptionBio*. Lundi 13 décembre 2010. n° 446 : 18-19.
- [48] **J.E. Terrier, P. Perrin, A. Ruffion.** Dépistage du cancer de la prostate. *EMC-Urologie* 5 n°2 avril 2012.

- [49] **G. Fournier, A. Valeri, P. Mangin, O. Cussenot.** Cancer de la prostate. Diagnostic et bilan d'extension. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 18-560-A-12 (2004).
- [50] **F. Audenet, M. Rouprêt, P. Perrin, A. de La Taille.** Comment sélectionner au mieux les candidats aux biopsies de prostate ? Rôle des outils traditionnels et apport des nouveaux marqueurs du cancer de la prostate. Progrès en urologie (2011) 21 Suppl. 3, S88-S92.
- [51] **D. Lizée, A. Ouzzane, A. Villers.** Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d'extension; Urologie (2012) 18-560-A-12.
- [52] **L. Sobin, M. Gospodariwicz, C. Wittekind.** TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. New York: Wiley-Blackwell; 2009. p. 243–8.
- [53] www.urofrance.org/.../journee-nationale-de-la-prostate/journee-prostate. Journée nationale de la prostate. Les hommes et les médecins generalistes au coeur de la compagne .
- [54] **L. Lemaître, A. Villers, D. Mouton et P. Puech.** Echographie et biopsies de prostate. J Radiol 2006 ; 87 : 201-9. Editions Françaises de Radiologie, Paris, 2006.
- [55] **A. Villers et al.** Dépistage du cancer de la prostate. Progrès en Urologie (2003), 13 209-214.
- [56] **K. Mistry, G. Cable.** Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. J Am Board Fam Pract 2003 ; 16 : 95-101.
- [57] **C. Seitz, B. Djavan.** Marqueurs biologiques du cancer de la prostate Annales d'urologie 40 (2006) 329–335.
- [58] **N.Heuzé-Vourc'h, Y.Courty.** Les formes circulantes du PSA. Immunoanal Biol Spéc 2001 : 16 : 295-301.
- [59] **J.-M. Hannoun-Levi *, A. Ginot, J. Thariat.** L'antigène spécifique de prostate : modalités d'utilisation et interprétation. Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 848–855.
- [60] **L. Rigollet, S. Chauvelier, G. Schuch, A. Prigent, A.-S. Gauchez.** Précurseurs et dérivés du PSA : nouveaux marqueurs dans les pathologies prostatiques ? Immuno-analyse et biologie spécialisée 22 (2007) 101-106.

- [61] **L. Salomon, D. Azria, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, F. Cornud et al.** Recommandations en onco-urologie 2010: Cancer de la prostate. Prog Urol 2010; 20(suppl4):S217–51.
- [62] **IM. Thompson, DK. Pauler, PJ. Goodman, CM. Tangen, MS. Lucia, HL. Parnes et al.** Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per millilitre. N Engl J Med 2004;350: 2239–46.
- [63] **MS. Lucia, AK. Darke, PJ. Goodman, FG. La Rosa, HL. Parnes, LG. Ford et al.** Pathologic characteristics of cancers detected in The Prostate Cancer Prevention Trial: implications for prostate cancer detection and chemoprevention. Cancer Prev Res (Phila Pa) 2008;1:167—73.
- [64] **D. Narita, AM. Cimpean, A. Anghel, M. Raica.** Prostate-specific antigen value as a marker in breast cancer. Neoplasma 2006 ; 53 : 161-7.
- [65] **UH. Stenman, J. Leinonen, H. Alfthan, S. Rannikko, K. Tuhkanen, O. Alfthan.** A complex between prostate-specific antigen and alpha1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. Cancer Res 1991; 51:222-6.
- [66] **A. Benchikh, A. Villers.** Formes moléculaires de l'antigène spécifique prostatique. Urologie (2007) 18-560-A-23.
- [67] **N. Heuzé-Vourc'h, V. Leblond, Y. Courty.** Complex alternative splicing of the hKLK3 gene coding for the tumor marker PSA (prostate-specific-antigen). Eur J Biochem 2003;270:706–14.
- [68] **N. Heuzé-Vourc'h, V. Leblond, S. Olayat, F. Gauthier, Y. Courty.** Characterization of PSA-RP2, a protein related to prostate specific antigen and encoded by alternative hKLK3 transcripts. Eur J Biochem 2001 ; 268 : 4408-13.
- [69] **M. Peyromaure, Y. Fulla, B. Debre, AT. Dinh-Xuan.** Pro PSA: a "pro cancer" form of PSA? Med Hypotheses 2005;64:92–5.
- [70] **HJ. Linton, LS. Marks, LS. Millar, CL. Knott, HG. Rittenhouse, SD. Mikolajczyk.** Benign prostate specific antigen (BPSA) in serum is increased in benign prostate disease. Clin Chem 2003;49:253–9.
- [71] **SD. Mikolajczyk, Y. Song, JR. Wong, RS. Matson, HG. Rittenhouse.** Are multiple markers the future of prostate cancer diagnostics? Clin Biochem 2004;37:519–28.

- [72] **L. Rigollet, S. Chauvelier, G. Schuch, A. Prigent, AS. Gauchez.** Précurseurs et dérivés du PSA : application en clinique, revue de la littérature. *Immuno-analyse Biologie Spécialisée* 22 (2007) 1–4.
- [73] **A-S.Gauchez.** Cancer de la prostate : les marqueurs biologiques. *Médecine Nucléaire* 35 (2011) 373–377.
- [74] **Michel Soulié et al.** Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie* (2007), 17, 1159-1230.
- [75] **R.Babaian.** Prostate cancer early. National comprehensive cancer network (NCCN). Practice guidelines in oncology, 2004, Vol 1.
- [76] **Alain Braillon, Catherine Hill, Gérard Dubois.** Prostate Specific Antigen (PSA), encore combien de dégâts ? *Presse Médicale*. 2012; 41: 482–485.
- [77] **M. Wisard, G. Pescia.** Urologie. *Revue Médicale Suisse* 2010 ; 6 : 145-9.
- [78] **A. Valeri, et al.** Stratégies de diagnostic précoce et de prévention du cancer de la prostate. *Bulletin du Cancer* décembre 2010 vol. 97 ;N° 12; 1499-1515.
- [79] **FH. Schroder, J. Hugosson, MJ. Roobol, TL. Tammela, S. Ciatto, V. Nelen et al.** Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1320-8.
- [80] **GL. Andriole, ED. Crawford, RL. Grubb 3rd, SS. Buys, D. Chia, TR. Church et al.** Mortality results from a randomized prostatecancer screening trial. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1310-9.
- [81] **HH. Dubben.** Trials of prostate-cancer screening are not worthwhile. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 294-8.
- [82] **C.R.E. Mazzola, T. Ghoneim, S.F. Shariat.** Les biomarqueurs émergents du diagnostic, du staging et du pronostic du cancer de la prostate. *Progrès en urologie* (2011) 21, 1—10.
- [83] **Yvonne Fulla, Michèle Noel, Gaëlle Le Brun.** Optimisation de l'utilisation du PSA *Médecine Nucléaire* 32 (2008) 31–40.
- [84] **AW. Partin, MK. Brawer et al.** Complexed prostate specific antigen improves the specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 2003 ; 170 : 1787-91.

- [85] **T. Kobayashi, T. Kamoto, K. Wa, K. Mitsumori, K. Ogura, Y. Ide.** Prostate-specific antigen (PSA) complexed to a1-antichymotrypsin improves prostate cancer detection using total PSA in Japanese patients with total PSA levels of 2.0-4.0 ng/ml 2005. *BJU Internatio BJU International* [95,761-765].
- [86] **MC. Miller, GJ. O'Dowd, AW. Partin, RW. Veltri.** Utilisation actuelle du PSA complexé et du pourcentage calculé de PSA libre pour la détection précoce du cancer de la prostate: impact sur les changements démographiques de la maladie. *Urology*, 2001, 57, 1105-11.
- [87] **B. Djavan, M. Remzi, AR. Zlotta, V. Ravery, P. Hammerer, A. Reissigl et al.** Complexedprostate-specific antigen,complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate- specific antigen ratiol results of theprospective multicenter European trial.*Urology* 2002;60(4suppl1): 4-9.
- [88] **S. Sozen, S. Eskicorapci, B. Kupeli, L. Irkilata, M. Altinel, G. Ozer et al.** Complexed prostate specific antigen density is better than the other PSA derivatives for detection of prostate cancer in men with total PSA between 2. 5 and 20 ng/ml: results of a prospective multicenter study. *Eur Urol* 2005;47:302-7.
- [89] **F. Shahrokh, JA. Karam, V. Margulis, PI. Karakiewicz.** New blood-based biomarkers for the diagnosis, staging and prognosis of prostate cancer (2007). *BJU International* 101 (6), 6756683. .
- [90] **Y. Bamou, A.Ameur et al.** Apport du PSA total et de la densité du PSA dans le dépistage actif du cancer de la prostate. *Revue Française des Laboratoires*, mai 2004, N°363.
- [91] **Emile Carole.** Optimisation du dosage du PSA et nouveaux marqueurs du cancer de la prostate. *OptionBio* ; Lundi 14 novembre 2011 ; N° 462.
- [92] **AW. Roddam, MJ. Duffy, FC. Hamdy, AM. Ward, J. Patnick, CP. Price et al.** Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta analysis. *Eur Urol* 2005;48:386-99.
- [93] **Alain Houlgatte, Sébastien Vincendeau, Xavier Durand, José Ramirez.** Place du (-2) proPSA comme outil diagnostique du cancer de la prostate. *Progrès en Urologie - FMC Vol. 21 - Mars 2011 - N° 1.*

- [94] **FR. Desfemmes, E. Deligne, O. Ghoundale, P. Labarthe, P. Berlizot, A. Houlgatte.** Correct use of prostate-specific antigen in office practice. *Prog Urol* 2008;18:41–5.
- [95] **AW. Roddam, MJ. Duffy, FC. Hamdy et al.** Use of Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2–10ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48:386–99.
- [96] **Yves Abissegue Ghislain.** Apport des nouveaux marqueurs immuno-histo chimiques dans le diagnostic du cancer de la prostate. thèse N° 105. 2007 (Université Mohammed V Suissi : Faculté de médecine et pharmacie de Rabat) .
- [97] **S. Oudard, J. Medioni, F. Scotté, E. Banu.** Actualité dans le cancer de la prostate. *Bulletin du cancer*. Volume 92, Numéro 10, 865-73, Octobre 2005, Synthèse.
- [98] **H. Echo, S. Dominique, V. Ravery.** Dépistage du cancer de la prostate : les arguments « pour ». *Annales d’urologie*. EMC Urologie 40 (2006) 179-183 .
- [99] **Sun Leon et al.** Prostate-specific antigen (PSA) and PSA velocity for prostate cancer detection in men aged <50 years. *BJU International* 99 (4), 753-757. .
- [100] **B. Djavan.** Biopsie prostatique : techniques et indications. *Techniques chirurgicales-Urologie* (2012) 41-265.
- [101] **JP. Basuyau et al.** Etude du rapport PSA libre/PSA total par 5 systèmes différents dans le cadre du diagnostic précoce du cancer de la prostate. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 17 (2002) 375-381.
- [102] **JC. Applewhite, BR. Matlaga, DL. McCullough.** Results of the 5 region prostate biopsy method:the repeat biopsy population. *JUrol* 2002; 168: 500-3.
- [103] **F. Cornud, M. Peyromaure, A. Vieillefond, M. Zerbib, T. Flam, A. Chevrot.** Comment nous faisons une biopsie de prostate. *Feuillets de Radiologie*, 2005, 45, n°4, 297-307.
- [104] **C. Jessica, C. Medd, R. Martin, Stockler, R. Collins, A. Lalak.** Measuring men's opinions of prostate needle biopsy. *ANZ Journal of Surgery* 75 (8), 2005 662 664.
- [105] **P. Puech, A. Villers, D. Mouton, X. Leroy et L. Lemaître.** Cancer de la prostate : les aspects cliniques, biologiques et histopathologiques utiles au radiologue. *J Radiol* 2006 ; 87 : 189-200.

- [106] **LH. Sobin, M. Gospodariwicz, C. Wittekind (eds).** TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th Edition. Wiley Blackwell, 2009:243-8. .
- [107] **V Molinié.** Apport de l'anatomie pathologique avant et après prostatectomie totale. Annales d'urologie 41 (2007) S51-S58.
- [108] **V. Vlaeminck-Guillem, A. Ruffion, J. Andre.** Place du test urinaire PCA3 pour le diagnostic du cancer de la prostate Progrès en urologie (2008) 18, 259—265.
- [109] **Peyromaure Michaël.** Le Pro PSA : Un Nouveau Marqueur du Cancer de la Prostate. N°4 Septembre 2004. .
- [110] **SP. Balk, KoYJ, GJ. Bubley.** Biology of prostate-specific antigen. J Clin Oncol 2003;21:383-91.
- [111] **RH. Gretzenberg.** Advances in biomarkers for prostate diseases. In: Prostate cancer. Paris: Éditions Internationales; 2005.
- [112] **A. Houlgatte, S. Vincendeau, F. Desfemmes, J. Ramirez, N. Benoist, K. Bensalah, X. Durand.** Place du -2proPSA et de l'index phi dans la detection précoce du cancer de prostate : évaluation sur une série de 452 patients. Progrès en urologie (2012) 22, 279.
- [113] **Khan MA, Partin AW, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, Sokoll LJ, Chan DW et al.** Evaluation of pro-prostate specific antigen for early detection of prostate cancer in men with a total specific antigen range of 4.0 to 10.0 ng/ml. J Urol 2003; 1.
- [114] **CH. Bangma, MF. Wildhagen, G. Yurdakul, FH. Schroder, BG. Blijen-berg.** The value of (-7,-5)pro-prostate-specific antigen and human kallikrein-2 as serum markers for grading prostate cancer. British Journal of Urology International 2004;93: 720—4.
- [115] **P. Niemela, J. Lovgren, M. Karp, H. Lilja, K. Pettersson.** Sensitive and specific enzymatic assay for the determination of precursor forms of prostate-specific antigen after an activation step. Clin Chem 2002;48:1257—64.
- [116] **S. Carsten, AM. Kahrs, H. Camman, M. Lein, M. Schrader, S.Deger et al. [-2]** proPSA-based artificial neural network significantly improves differentiation between prostate cancer and benign prostatic diseases. Prostate 2009;69:198—207.
- [117] **S.Vincendeau et al.** L'isoforme [-2] proPSA et l'index phi ameliorant la detection du cancer de la prostate et identifient préférentiellement les cancers agressifs Progrès en urologie (2011) 21, P-003.655—658. .

- [118] **DV. Makarov, S. Isharwal, LJ. Sokoll, P. Landis, C. Marlow, JI. Epstein et al.** Prostate specific antigen measurements in serum and tissue are associated with treatment necessity among men enrolled in expectant management for prostate cancer. *Clin Cancer Re.*
- [119] **WJ. Catalona, G. Bartsch, HG. Rittenhouse et al.** Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol* 170(6 Pt 1): 2003 2181-2185.
- [120] **Y. Naya, HA. Fritsche, VA. Bhadkamkar, SD. Mikolajczyk, HG. Rittenhouse, RJ. Babaian.** Evaluation of precursor prostate specific antigen isoform ratios in detection of prostate cancer. *Urol Oncol* 2005;23:16–21.
- [121] **Beckman Coulter, Inc.** Access immunoassay Systems Hybritech p2PSA ref A49752; 2010.
- [122] **SD. Mikolajczyk, WJ. Catalona, C. Evans et al.** Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem* 2004;50:1017–25.
- [123] **LJ. Sokoll, Y. Wang, Z. Feng et al.** (-2)Proenzyme Prostate Specific Antigen for prostate cancer detection: a national cancer institute early detection research network validation study. *J Urol* 2008;180:539–43.
- [124] **FH. Jansen, RHN. van Schaik, J. Kurstjens et al.** Prostate-specific antigen (PSA) isoform in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol* 2010;57:921—7.
- [125] **BV. Le, CR. Griffin, S. Loeb et al.** (-2) proPSA is more accurate than total and free PSA in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol* 2010;183:1355—9.
- [126] **S. Vincendeau, J. Ramirez, X. Durand, E. Deligne, B. Guillé, A. Houlgatte.** The Beckman Coulter prostate health index (phi) improves diagnosis accuracy in prostate cancer detection. Poster Session 61, EAU Congress, 16 – 20 Avril; Barce-lona.
- [127] **Gimenez, Xavier Filella et Nuria.** Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(4): 729–739.

- [128] **M. Lazzeri et al.** Serum Isoform [2] proPSA Derivatives Significantly Improve Prediction of Prostate Cancer at Initial Biopsy in a Total PSA Range of 2–10 ng/ml: A Multicentric European Study. *Eur Urol* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.01.01>.
- [129] **Colette Jolivet-Reynaud, Sandrine Michel, Catherine Ott.** Détection des différentes formes du prostate-specific antigen et autres kallikréines dans le cancer de la prostate. *Médecine Nucléaire* 32 (2008) 24–30.
- [130] **A. Parwani, C. Marlow, A. Demarzo, S. Mikolajczyk, H. Rittenhouse, R. Veltri et al.** Immunohistochemical staining of precursor forms of prostate-specific antigen (proPSA) in metastatic prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1231–1236.
- [131] **C. Stephan, H-A. Meyer, M. Kwiatkowski, F. Recker, H. Camman, S. Loening et al.** A (Δ5, Δ7) ProPSA based artificial network to detect prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50:1014–20.
- [132] **Girish Sardana, Barry Dowell, and Eleftherios P. Diamandis.** Emerging Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer *Clinical Chemistry* 54:12 1951–1960 (2008).
- [133] **X. Durand, E. Xylinas, G. Ploussard, A. De la Taille.** Biomarqueurs urinaires du cancer de prostate. *Progrès en urologie* (2010) 20, 1184—1191.
- [134] **V. Molinié et coll.** Intérêt des nouveaux marqueurs histologiques du cancer de prostate: Alpha Méthylacyl CoA Racemase (P504S) et p63. *Progrès en Urologie* (2005), 15, 611–615.
- [135] **J. CHAFIKI et al.** intérêt des nouveaux marqueurs immuno-histochimiques AMACR/P504S et p63 dans le diagnostic du cancer de la prostate. *J Maroc Urol* 2007 ; 5 : 26–29.
- [136] **MA, Rubin et al.** Alpha-Methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. *JAMA* 2002 ; 287(13) : 1662–70.
- [137] **V. MOLINIE et al.** Utilité du cocktail p63/p504s dans les lésions prostatiques ambiguës de moins de 1 mm. *Ann Pathol* 2004; 24 : 1S136–1S164.
- [138] **P. Pal Raj et al.** Defining prostate cancer risk before prostate biopsy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* xx (2012) xxx.

- [139] **J.Timothy Bradford et al.** Molecular markers of prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 24 (2006) 538–551.
- [140] **E. Killick, E. Bancroft, Z. Kote-Jarai, R. Eeles.** Beyond Prostate-specific Antigen-Future Biomarkers for the Early Detection and Management of Prostate Cancer. *Clinical Oncology* 24 (2012) 545-555.
- [141] **Thomas Steuber, Matthew Frank O'Brien, Hans Lilja.** Serum Markers for Prostate Cancer: A Rational Approach to the Literature. *European urology* 54 (2008) 31–40. .
- [142] **Heather Payne, F.R.C.P, Philip Cornfor, M.D.** Prostate-specific antigen: An evolving role in diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in prostate cancer *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 29 (2011) 593–601.
- [143] **ES. Leman, A. Magheli, GW. Cannon et al.** Analysis of a serum test for prostate cancer that detects a second epitope of EPCA-2. *Prostate* 2009;69:1188 –94.
- [144] **V. Vlaeminck-Guillem.** Test urinaire PCA3, cancer de la prostate et autres pathologies prostatiques. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2012) 27, 104-111.
- [145] **MJ. Bussemakers, A. van Bokhoven, GW. Verhaegh, FP. Smit, HF. Karthaus, JA. Schalken et al.** DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975—9.
- [146] **D. Hessels, JA. Schalken.** The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009;6:255—61.
- [147] **John R. Day, Matthias Jost, Mark A. Reynolds, Jack Groskopf, Harry Rittenhouse.** PCA3: From basic molecular science to the clinical lab. *Cancer Letters* 301 (2011) 1–6.
- [148] **RA. Clarke, Z. Zhao, AY. Guo, K. Roper, L. Teng, ZM. Fang, H. Samaratunga, MF. Lavin, RA. Gardiner.** New genomic structure for prostate cancer specific gene PCA3 within BMCC1: implications for prostate cancer detection and progression, *PLoS One* 4 (2009) e4995.
- [149] **JB. de Kok, GW. Verhaegh, RW. Roelofs, D. Hessels, LA. Kiemeney, TW. Aalders et al.** DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002;62:2695—8.
- [150] **Guillaume Ploussard, Alexandre de la Taille.** Test urinaire PCA3 en pratique clinique. *Progrès en Urologie - FMC Vol. 19 - Septembre 2009 - N° 3.*

- [151] **E. Mearini, C. Antognelli, Del C. Buono, G. Cochetti, A. Giannantoni, E. Nardelli et al.** The combination of urine DD3(PCA3) mRNA and PSA mRNA as molecular markers of prostate cancer. *Biomarkers* 2009;14:235—43.
- [152] **Virginie Vlaeminck-Guillem, Jean-Louis, Campos-Fernandes et al.** Intérêt du test urinaire PCA3 dans la décision de biopsie prostatique: l'expérience du Centre hospitalier Lyon-Sud. *Ann Biol Clin* 2011 ; 69 (1) : 31-9.
- [153] **LJ. Sokoll, W. Ellis, P. Lange, J. Noteboom, DJ. Elliott, IL. Deras et al.** A multicenter evaluation of the PCA3 molecular urine test: pre-analytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy. *Clin Chim Acta* 2008;389:1—6.
- [154] **AW. Partin et al.** *J Urol* 2007;177(4 Suppl):538 abs. 1623.
- [155] **D. Hessels, JM. Klein Gunnewiek, I. Van Oort, HF. Karthaus, GJ. Van Leenders, B. Van Balken et al.** DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8—15.
- [156] **M. Tinzl, M. Marberger, S. Horvath, C. Chypre.** DD3PCA3 RNA analysis in urine - a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004;46:182—6.
- [157] **Y. Fradet, F. Saad, A. Aprikian, J. Dessureault, M. Elhilali, C. Trudel et al.** uPM3TM, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology* 2004;64:311—5.
- [158] **J. Groskopf, SM. Aubin, IL. Deras, A. Blase, S. Bodrug, C. Clark et al.** APTIMA® PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006;52:1089—95.
- [159] **Gen-Probe.** Test PROGENSA® PCA3 501377FR Rév. B ; 2010.
- [160] . www.ibs-corata.org/medias/direct/1-S4-Ronsin-2009.
- [161] **M. Auprich, A. Bjartell, FK. Chun, A. de la Taille, SJ. Freedland, A. Haese et al.** Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:1045—54.
- [162] **MP. Van Gils, D. Hessels, O. Van Hooij et al.** The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res* 2007;13:939—43.r.

- [163] **IL. Deras, SM. Aubin, A. Blase et al.** PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-92.
- [164] **L. Salomona, M. Peyromaure et al.** Les nouveautés 2009 sur le cancer de la prostate : les points forts de l'ASTRO, l'EAU, l'ASCO et l'AUA. *Progrès en urologie* (2010) 20 Suppl. 1, S61-S67.
- [165] **Albigès-Chauvin, Vincent Molinié et Laurence.** Quoi de neuf en uropathologie ? *Revue Francophone des Laboratoires* - JANVIER 2012 - N°438. .
- [166] **Crawfor, E. David et al.** Diagnostic Performance of PCA3 to Detect Prostate Cancer in Men with Increased Prostate Specific Antigen: A Prospective Study of 1,962 Cases. Vol. 188, November 2012, 1726-1731.
- [167] **LS. Marks, Y. Fradet, IL. Deras et al.** PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69: 532-5.
- [168] **A. Haese, A. de la Taille, H. van Poppel et al.** Clinical Utility of the PCA3 Urine Assay in European Men Scheduled for Repeat Biopsy. *Eur Urol* 2008;26: [Epub ahead of print] .
- [169] **V. Phé, M. Rouprêt, I. salomon, M. soulié.** Quelles nouveautés en 2008 dans le cancer de la prostate en recherche clinique et en recherche fondamentale ? *Progrès en urologie* (2009) 19 Suppl. 2, S29-S42. .
- [170] **V. Vlaeminck-Guillem, M. Devonec, M. Colombel, C. Rodriguez-Lafrasse, M. Decaussin-Petrucci, A. Ruffion.** Urinary PCA3 score predicts prostate cancer multifocality. *Urinary* 2011;185:1234-9.
- [171] **EJ. Whitman, J. Groskopf, A. Ali et al.** PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol* 2008;180:1975-8.
- [172] www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PCA-3. 2012 Biomnis – Précis de Biopathologie Analyses Médicales Spécialisées. PCA3 (Prostate Cancer Gene 3) PCA 3 (PROSTATE CANCER GENE 3).
- [173] **P. Beuzeboca, M. Soulié et al.** Gènes de fusion et cancer de la prostate. De la découverte à la valeur pronostique et aux perspectives thérapeutiques *Progrès en urologie* (2009) 19, 819-824.
- [174] **F. Mitelman, B. Johansson, F. Mertens.** The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. *Nat Rev Cancer* 2007;7(4):233—45.

- [175] **SA. Tomlins, DR. Rhodes, S. Perner, SM. Dhanasekaran, R. Mehra, XW. Sun et al.** Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310(5748):644—8.
- [176] **Vincent Moliniéa, Philippe Beuzebochb.** et al. Biologie moléculaire et cancer de prostate : évolution ou révolution ? *Annales de pathologie* (2008) 28, 354—362.
- [177] **SA. Tomlins, B. Laxman, SM. Dhanasekaran et al.** Distinct classes of chromosomal rearrangements create oncogenic ETS gene fusions in prostate cancer. *Nature* 2007;448:595-9.
- [178] **D.Kirsten Mertz, A.Mark Rubinb, Gieri Cathomasa.** La fusion génique TMPRSS2-ERG dans le cancer de la prostate Marqueur tumoral de nouvelle génération? *Forum Med Suisse* 2011;11(1-2):18-19.
- [179] **C. Rouzier, J. Haudebourg, X. Carpentier, L. Valério, J. Amiel, JF. Michiels et al.** Detection of the TMPRSS2—ETS fusion gene in prostate carcinomas: retrospective analysis of 55 formalin-fixed and paraffin-embedded samples with clinical data. *Cancer Genet Cytogenet* 2008;183:21—7.
- [180] **Leyten GHJM et al.** Prospective Multicentre Evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG Gene Fusions as Diagnostic and Prognostic Urinary Biomarkers for Prostate Cancer. *Eur Urol* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eur-uro.2012.11.014>.
- [181] **G. Attard, J. Clark, L. Ambrosine, G. Fisher, G. Kovacs, P. Flohr et al.** Duplication of the fusion of TMPRSS2 to ERG sequences identifies fatal human prostate cancer. *Oncogene* 2008;27: 253—63.
- [182] **JM. Mosquera, S. Perner, F. Demichelis, R. Kim, M. Hofer, K. Mertz et al.** Morphological features of TMPRSS2—ERG gene fusion prostate cancer. *J Pathol* 2007;212:91—101.
- [183] **B. Debré,** Office Parlementaire d'évaluation des politiques de sante. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate n° 318 Senat, n° 1582 Assemblée Nationale. 2009 Avr 2.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis*
- *fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

سرطان البروستات مستجدات التشخيص البيولوجي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة : هاجر رحال

المزودة في: 15 أكتوبر 1988 بالمدينة المنورة (المملكة العربية السعودية)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: سرطان البروستات - الفحص - PSA - المؤشرات البيولوجية الجديدة .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسا

مشرفة

أعضاء

{

السيد: أحمد عامر

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الإحيائية

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي