

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 98

UTILITE DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DU PCA3  
ETAT DE L'ART AU MAROC  
A PROPOS DE 45 CAS

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

Mr. Othman TROUSSI  
*Né le 20 Octobre 1992 à Khémisset*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES** : PCA3 – Cancer de la Prostate – Diagnostic – Pronostic –  
Biopsies prostatiques.

JURY

<b>Mr. Y. NOUINI</b> Professeur d'Urologie		<b>PRESIDENT</b>
<b>Mr. A. JANANE</b> Professeur d'Urologie		<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mr. T. KEBDANI</b> Professeur d'Oncologie-Radiothérapie	}	<b>JUGES</b>
<b>Mr. H. SIFAT</b> Professeur d'Oncologie-Radiothérapie		
<b>Mme. N. LAMALMI</b> Professeur d'Anatomie Pathologique		

---

---



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**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** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – ***Clinique Royale***  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

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

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- Directeur CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - Directeur HMI Med V  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

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

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*  
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Pédiatrie  
Neurologie

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua

Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
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  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. AZIZ Nouredine\*  
 Pr. BAHIRI Rachid  
 Pr. BARKAT Amina  
 Pr. BENYASS Aatif  
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
 Pr. HAJJI Leila  
 Pr. HESSISSEN Leila  
 Pr. JIDAL Mohamed\*  
 Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 Pr. NIAMANE Radouane\*  
 Pr. RAGALA Abdelhak  
 Pr. SBIHI Souad  
 Pr. ZERAIDI Najja

Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie (mise en disponibilité)  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Gynécologie Obstétrique

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 Pr. AKJOUJ Said\*  
 Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 Pr. BENCHEIKH Razika  
 Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 Pr. DOGHMI Nawal  
 Pr. FELLAT Ibtissam  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

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



## Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhousain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

## Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie



Ophtalmologie

## Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

## Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

## PROFESSEURS AGREGES :

### Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie biologique  
Anatomie pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie



### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie biologique  
Informatique Pharmaceutique  
  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Neuro-Chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

\**Enseignants Militaires*



## MARS 2014

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

**\*Enseignants Militaires**

## DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

**\*Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



## AOUT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

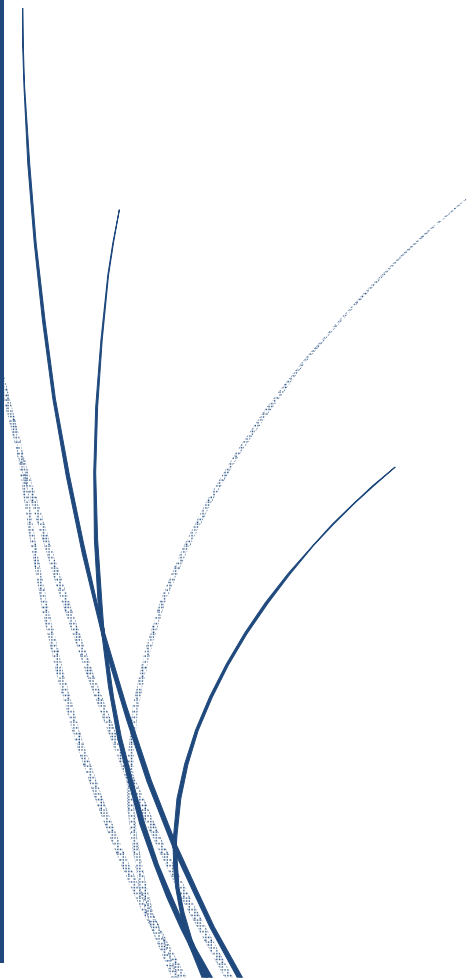
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines





# *DEDICACES*



 *Je dédie cette thèse à ...* 

## *A MON PÈRE*

*Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.*

*Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.*

*Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.*

*J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.*

## *A MA TENDRE MÈRE*

*Le symbole du dévouement et du sacrifice, pour son amour son écoute permanente et son soutien inconditionnel.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur ; je t'aime maman, Merci.*

*A mes frères Saad et Omar*

*A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.*

*Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.*

*Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et je vous souhaite à tous beaucoup de réussite dans vos études mais aussi dans tout le reste.*

*A tous mes très chers amis(es)*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.*

*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.*

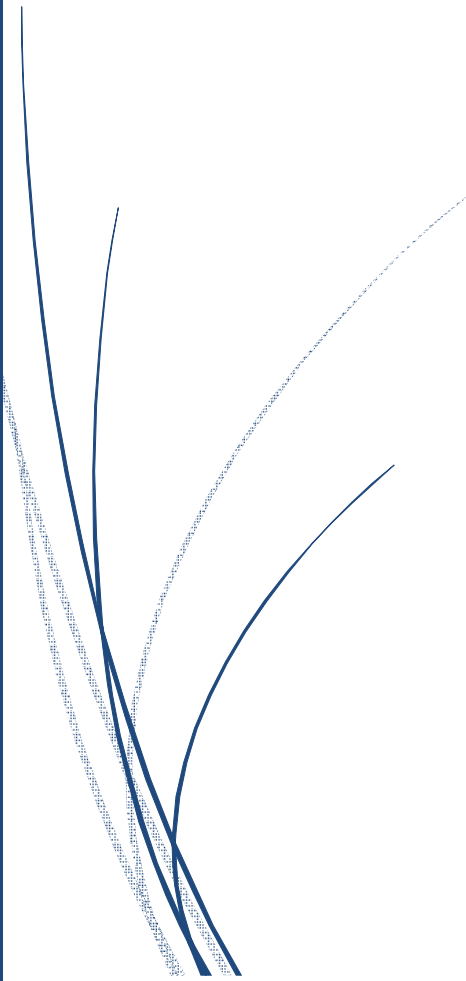
*À tous les membres de ma famille, petits et grands*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère.*

*À la mémoire de nos êtres chers que nous avons perdus mais que le cœur n'a jamais oublié.*



# *REMERCIEMENTS*



*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur Y.NOUINI*

*Professeur d'Urologie CHU Ibn Sina-Rabat*

*Vous nous faites l'insigne honneur d'accepter la présidence de notre thèse.*

*Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles.*

*Nous garderons toujours de votre enseignement un souvenir indélébile.*

*Veillez cher président et maître, croire à l'expression de notre plus profond respect et notre sincère admiration.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Monsieur A.JANANE*

*Professeur d'Urologie H.M.I.M.V-Rabat*

*Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.*

*Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur T.KEBDANI*

*Professeur d'oncologie-Radiothérapie INO-Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.*

*Nous avons apprécié vos qualités d'enseignant et de médecin, votre dynamisme et votre extrême sympathie.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et notre gratitude.*

*A Notre maître et juge de thèse*

*Monsieur H.SIFAT*

*Professeur d'oncologie-Radiothérapie H.M.I.M.V-Rabat*

*Vous avez aimablement accepté de juger notre thèse.*

*Nous avons pu apprécier vos qualités professionnelles et humaines.*

*Veillez trouver ici cher maitre, le témoignage de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements*

*A Notre maître et juge de thèse :*

*Madame N.LAMALMI*

*Professeur d'anatomie-pathologique*

*Hôpital d'enfants-CHU Ibn Sina-Rabat*

*Nous sommes particulièrement heureux et honorés que vous avez bien accepté de juger notre thèse.*

*Nous avons été particulièrement touché par la simplicité, la gentillesse et la rigueur de travail qui vous caractérisent.*

*Permettez-nous de vous exprimer notre profond respect et vive reconnaissance.*



# *LISTE DES ABREVIATIONS*



## **Abréviations**

<b>AFU</b>	: Association française d'urologie.
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique.
<b>AUC</b>	: Area Under curve (aire sous la courbe).
<b>CaP</b>	: Cancer de la Prostate.
<b>DD3</b>	: Differential Display code 3.
<b>DE</b>	: Dysfonction érectile.
<b>FN</b>	: Faux négatif.
<b>FP</b>	: Faux positif.
<b>H.M.I.M.V</b>	: Hôpital Militaire d'Instruction Med V
<b>HBP</b>	: Hypertrophie Bénigne de la Prostate.
<b>HK2</b>	: Human kallecrein-related peptidase 2.
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique.
<b>NASBA</b>	: Nucleic Acide Sequence Based Amplification.
<b>PCA3</b>	: Prostate Cancer Gene 3.
<b>PCPT</b>	: Prostate Cancer Prevention Trial.
<b>PET scan</b>	: Tomographie par émission de positon.
<b>PR</b>	: Prostatectomie Radicale.
<b>PSA V</b>	: Vitesse du PSA.
<b>PSA</b>	: Prostate Specific Antigen.

**ROC** : Receive Operating Characteristics.

**TNM** : Tumor, Node, Metastasis.

**TR** : Toucher Rectal.

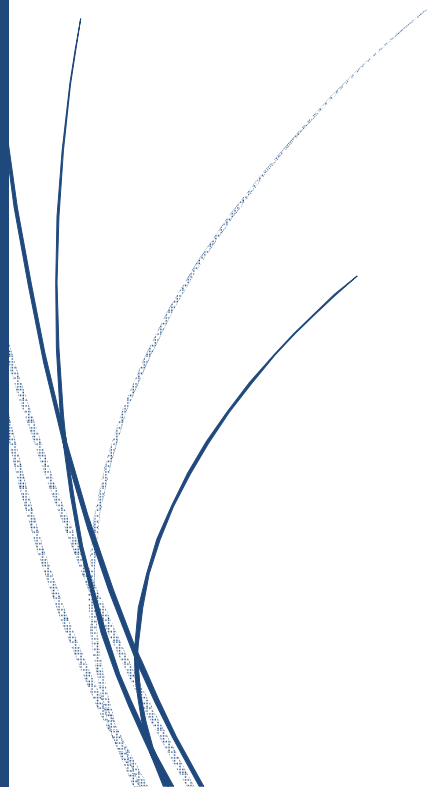
**VN** : Vrai Négatif.

**VPN** : Vrai Positif.

**VPP** : Valeur Prédicative Positive.



# *LISTE DES ILLUSTRATIONS*



## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : incidence du cancer prostatique standardisé à l'âge de la population mondial/100000 habitant .....	7
<b>Figure 2</b> : âge de survenue du cancer .....	7
<b>Figure 3</b> : coupe sagittale de l'appareil urogénital masculin .....	10
<b>Figure 4</b> : morphologie de la prostate sur une vue postérieure. ....	13
<b>Figure 5</b> : abord postérieur de la prostate lors d'un toucher Rectal. ....	14
<b>Figure 6</b> : anatomie zonale de la prostate selon Mc Neal (Coupe sagittale)....	18
<b>Figure 7</b> : anatomie zonale de la prostate selon Mc Neal en coupe transverse (A), coronale (B), axiale oblique médiane (C) et sagittale (D). U :urètre ; UP :urètre proximal; UD :urètre distal ; V :veru montanum ; CE :canal éjaculateur ; RPU :région péri-urétrale ; PVP :plexus veineux prostatique ; ZP :zone périphérique ; ZT:zone transition ; ZC :zone centrale ; SFMA :stroma fibro-musculaire antérieur.....	19
<b>Figure 8</b> : rapports de la prostate .....	23
<b>Figure 9</b> : vascularisation artérielle de la prostate .....	24
<b>Figure 10</b> : innervation de la prostate.....	26
<b>Figure 11</b> : Les glandes tubulo-alvéolaires sont bordées par une seule assise de cellules glandulaires, cylindriques ou cubiques. On y trouve également quelques cellules à granulations éosinophiles (1). Les cellules musculaires lisses (2) sont abondantes dans le chorion. ....	29

Figure 12 : histologie de la prostate montrant les corps de robin. ....	30
Figure 13 : Réalisation du test PCA3.....	55
<b>Figure 14:</b> Patient de 58ans ; biopsie : score 7 bilatéral ; PSA=8,5ng/mL ; T3 clinique ; bilan pré-thérapeutique. IRM : T3b en+ADP iliaques externes+atteinte de L5 ; scintigraphie osseuse normale ; TEP-choline : infiltration péri-rectale et extension dans le dôme vésical, multiples adénopathies iliaques et de la graisse para rectale paravésicale et présacrée. Multiples localisations osseuses. ....	60
<b>Figure 15:</b> Aspect de glande prostatique selon sa différenciation.....	63
<b>Figure 16:</b> Score de Gleason 8 (4 + 4) .....	64
<b>Figure 17:</b> Score de Gleason 6 (3 + 3). ....	64
<b>Figure 18:</b> Stades cliniques.....	67
<b>Figure 19:</b> Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale. ....	72
<b>Figure 20 :</b> Intervention par chirurgie robot-assistée.....	73
<b>Figure 21:</b> Aspect post-curiethérapie. ....	76
<b>Figure 22 :</b> interprétation du résultat selon le seuil 35.....	87
<b>Figure 23 :</b> Score PCA3 pré- et post-biopsies de prostate. ....	88
<b>Figure 24 :</b> Le principe de la PCR quantitative en temps réel. ....	94
<b>Figure 25 :</b> Amplification enzymatique isotherme par la methode nucleic acide sequence based amplification (NASBA). ....	95
<b>Figure 26:</b> Principe de la transcription-mediated amplification (TMA).....	96

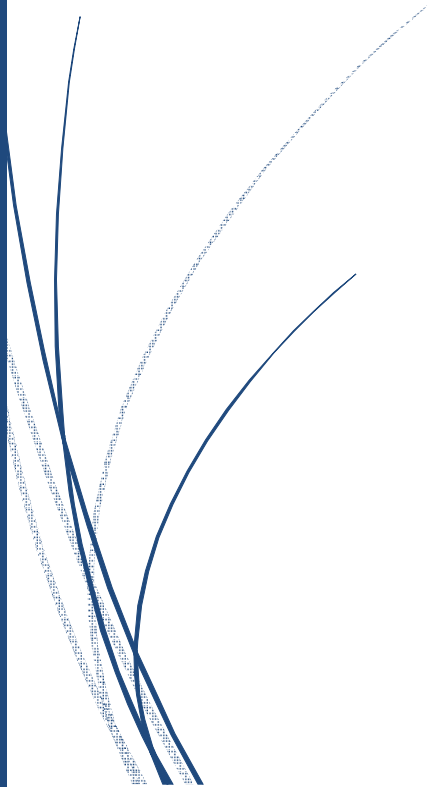
<b>Figure 27</b> : Procedure du Test Progensa. ....	96
<b>Figure 28</b> : Pourcentage de biopsies positives en fonction du score PCA3 chez des patients ayant eu une première série ou deux séries de biopsies négatives .....	104
<b>Figure 29</b> : Distribution des résultats des biopsies prostatiques en fonction du score PCA3 chez 155 patients consultant pour première série de biopsies	106
<b>Figure 30</b> : Le risque de biopsies positives augmente avec le score urinaire PCA3. ....	117
<b>Figure 31</b> : Performances comparées du PSA sérique et du score urinaire PCA3. AUC : aire sous la courbe ROC ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; Se : sensibilité ; Spé : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Eff : efficience (proportion de patients bien classés). ....	118
<b>Figure 32</b> . Score PCA3 médian et moyen dans les groupes biopsies négatives et biopsies positives. ....	122
<b>Figure 33</b> . Taux de biopsies positives en fonction du seuil de score PCA3 à 21. ....	123

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Résumé des cinq études ayant évalué l'intérêt diagnostique de la mesure du score PCA3 dans les urines pour le diagnostic du cancer de la prostate.....	49
<b>Tableau 2</b> : Évaluation diagnostique de la mesure du score urinaire PCA3 pour le diagnostic du cancer de la prostate chez des patients ayant eu au moins une biopsie négative.....	53
<b>Tableau 3</b> : Population. ....	84
<b>Tableau 4</b> : Résultats observés chez les 75 patients de l'étude.....	85
<b>Tableau 5</b> : Évaluation diagnostique du test urinaire PCA3 dans cinq études publiées.....	102
<b>Tableau 6</b> : Évaluation diagnostique du test urinaire PCA3 chez des patients ayant eu au moins une série de biopsies négatives.....	104
<b>Tableau 7</b> : caractéristiques de la population de l'étude.....	120
<b>Tableau 8</b> : sensibilité et spécificité du score PCA3 au seuil de 21, 35 et 50.....	122
<b>Tableau 9</b> : répartition des patients en fonction du score PCA3 au seuil de 21, du degré de suspicion IRM et du résultat des biopsies. Valeur prédictive positive (VPP) de chaque score de suspicions IRM.....	128



# *SOMMAIRE*



<b>Partie I : INTRODUCTION</b> .....	1
<b>Partie II : RAPPELS</b> .....	3
1/Rappel épidémiologique .....	4
a/données Mondiales .....	4
a-1/Incidence .....	4
a-2/ Mortalité .....	5
a-3/ Age de survenue du Cancer .....	5
b/ Les données Marocaines comparées à la population mondiale .....	6
c/facteurs de risques .....	8
2/Rappel Anatomique .....	8
a/ Anatomie descriptive .....	9
a-1) situation (fig1) .....	9
a-2) Morphologie externe .....	11
a-3) Mensuration .....	11
a-4)- Les moyens de fixité .....	11
a-5) configuration externe .....	11
a-6/-configuration interne .....	15
b) Rapports de la prostate .....	20
b-1/ La loge de la prostate .....	20

b-2/ Rapports de la prostate à l'intérieur de la loge prostatique .....	20
b-3/ Par l'intermédiaire de la loge prostatique, la prostate entre en rapport avec .....	21
c/ Vascularisation, innervation et drainage lymphatique .....	24
c-1/ VASCULARISATION .....	24
c-2/ INNVERVATION .....	25
c-3/DRAINAGE LYMPHATIQUE .....	27
3/ Rappel histologique de la glande prostatique .....	27
4/ RAPPEL EMBRYOLOGIQUE .....	30
5/ RAPPEL PHYSIOLOGIQUE .....	32
6/PSA et dérivés .....	33
a)PSA total et libre .....	33
b) PSA complexé et pro-PSA .....	34
c) La densité du PSA .....	35
d) La vélocité du PSA .....	35
7/ PCA3 .....	36
<b>Partie III : -Bilan morphologique du cancer , -classification, - Traitement du carcinome localisé de la prostate .....</b>	<b>56</b>
III/ Bilan morphologique du cancer, classification et Traitement du carcinome localisé de la prostate .....	57

1/Bilan morphologique du cancer de la prostate ; .....	57
a - IRM pelvienne multiparamétrique .....	57
b- Scintigraphie osseuse .....	57
c - PET-Scan à la choline .....	58
d - Échographie endorectale .....	61
e - TDM abdomino-pelvienne .....	61
2/Classification TNM – grade histopronostique .....	61
a - Histologie du cancer de la prostate : score de Gleason .....	61
b - Classification TNM de 2010 .....	64
b-1 - Classification clinique .....	65
b-2 - Classification anatomopathologique (pTNM) .....	67
b-3 - R : reliquat tumoral postopératoire .....	68
c - Classification de D’Amico .....	69
3/Traitement du carcinome localisé de la prostate .....	69
a/ Surveillance active .....	69
b/ La prostatectomie radicale .....	70
c/La radiothérapie .....	74
d/ Ultrasons focalisés (ou HIFU) .....	77
e/ Cryothérapie .....	77

f/Photothérapie dynamique .....	77
g/L'hormonothérapie ou Suppression androgénique .....	78
h/ Le suivi thérapeutique et surveillance .....	80
<b>Partie IV : Matériels Et Méthodes –Résultats .....</b>	<b>82</b>
1/ Matériels Et Méthodes .....	83
2/ Résultats .....	84
<b>Partie V : Discussion .....</b>	<b>89</b>
VI/ Discussion .....	90
1/PCA3 OU DD3 : Découverte et historique .....	90
2/Gène PCA3 et mesure de son expression en pratique clinique .....	91
3/ PCA3 et biopsie de la prostate .....	97
4/Validation du test urinaire PCA3 chez des patients tout-venant candidats à des biopsies prostatiques .....	100
5/Évaluation du score PCA3 chez les patients ayant une première série de biopsies négatives .....	103
6/Intérêt du score PCA3 en cas de première série de biopsies (2014 – 2017 EAU) .....	105
7/Variation du PCA3 urinaire après biopsie de prostate transrectale échoguidée .....	107
8/Performances diagnostiques du test PCA3 .....	109

9/Test urinaire PCA3 et diagnostic du cancer prostatique : étude à partir de 1015 patients .....	110
10/Le score PCA3 et l'IRM prostatique permettent-ils de sélectionner les patients candidats a une première série de biopsies prostatiques ?.....	119
11/Impact médico-économique de l'utilisation du test PCA3 .....	128
12/Conclusions et perspectives .....	131
<b>Partie VI : Conclusion.....</b>	<b>133</b>
<b>Partie VII : Résumé.....</b>	<b>135</b>
<b>Partie IIX : Bibliographie.....</b>	<b>139</b>



# *Partie I : INTRODUCTION*

## **I/Introduction :**

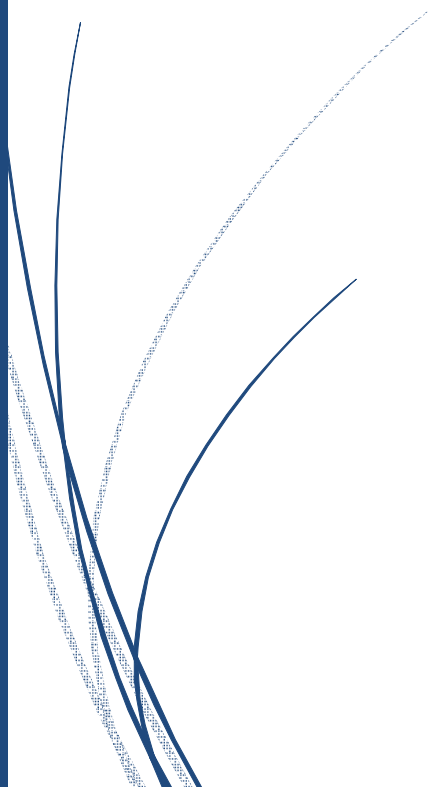
Le cancer de la prostate est le cancer le plus diagnostiqué chez l'homme et une des premières causes de décès dans le monde. Son diagnostic a été révolutionné dans l'année 1999 suite à la généralisation du dosage du taux de l'antigène spécifique de prostate : le PSA ou Human Kallikrein3 (hK3), et les recommandations actuelles de nombreuses sociétés savantes sont celles d'un dépistage individuel du cancer de prostate par l'association annuelle d'un toucher rectal et d'un dosage du PSA [1 ,16].

Cependant, le PSA présente des performances diagnostiques insuffisantes. Une revue récente de la littérature a mis en évidence sa faible valeur prédictive positive avec 45 à 70 % de biopsies négatives pour un taux compris entre 4 et 10 ng/mL [1]. La spécificité est faible puisque le PSA augmente lors des prostatites aiguës, chroniques, et dans les cas d'hypertrophie bénigne de prostate (HBP) [2, 3]. Enfin, il augmente de manière importante et prolongée immédiatement après des biopsies de prostate (BP). [4]

Pour cela, de nouveaux marqueurs ont été recherchés. Le gène PCA3 (ou DD3) découvert en 2005, est un des marqueurs urinaires les plus étudié. Il est exprimé entre 66 et 100 fois plus dans un tissu prostatique cancéreux que dans un tissu prostatique normal ou hyperplasique [5,6]. À notre connaissance, peu d'études prospectives ont évalué la valeur diagnostique et pronostique du PCA3. Le but de notre travail est d'évaluer l'utilité diagnostique et pronostique du PCA3.



## *Partie II : RAPPELS*



## **1/Rappel épidémiologique :**

### **a/données Mondiales :**

#### **a-1/Incidence :**

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique, avec plus de 899102 nouveaux cas/ans recensés en 2008. [7]

Ce cancer présente 3 caractéristiques épidémiologiques : variations selon les pays, selon l'origine ethnique et l'incidence croissante avec l'âge.

La plus grande incidence est observée en Australie/nouvelle Zélande par une incidence arrivant à 104.2/100000 suivi de l'Europe occidentale et l'Amérique du nord par des taux d'incidence de 93.1 et 85.6/1000000 respectivement. Alors que la plus faible incidence est observée aux pays asiatiques en moins à 4.1/100000.

Ces variations géographiques sont dues en grande partie à l'accès facilité aux soins dans les pays développés et à la forte pratique de dépistage.

Actuellement, il est admis que le cancer prostatique est beaucoup plus fréquent chez la population de race noire. Une étude récente focalisée sur le profil épidémiologique de l'affection chez cette population a montré les résultats suivants : l'incidence dans L'Afrique subsaharienne est de 17.5/ 100000 variant entre 59.7/100000 en Afrique de sud et 5.1/100000 au Niger. Cette incidence est largement faible par rapport à l'incidence dans la population afro-américaine 159.6/100000 habitants ou dans les Caraïbes 71.1/100000 où deux pays présentait l'incidence la plus élevé dans le monde la Martinique 174 et les îles Barbade 140/100000.[8]

L'incidence en Afrique du nord est de l'ordre de 8.1/100000 en 2008. En effet, la Tunisie [9] a une incidence de 11.5/100000, l'Algérie[10] à 11.2/100000, l'Egypte[11] à 5.7/100000.

### **a-2/ Mortalité :**

Le cancer prostatique est la sixième cause de décès par cancer dans le monde avec plus 258000 décès en 2008. La mortalité a varié entre un taux d'incidence à 3/100000 en Asie centrale et 26.3/100000 dans l'Amérique de sud. Passant par 15.4/100000 dans l'Europe du nord, 9.9/100000 dans l'Amérique du nord et 6.2 dans l'Afrique du nord. [7]

Si on considère la population de race noire, le taux de mortalité en Afrique subsaharienne a été de l'ordre 0.71 en 2008, avec plus 280000 décès. Les Caraïbes ont compté 6500 décès avec un taux de mortalité de 0.41. Et 4600 dans la population afro-américaine avec un taux de 0.14.[8]

### **a-3/ Age de survenue du Cancer :**

Le cancer de la prostate est le cancer du sujet âgé, les statistiques nord-américaines ont montré que l'incidence passe de 21/100000 avant 65 ans à 819/100000 après 65 ans. L'âge moyen de survenue est aux alentours de 70 ans dans la plupart des pays.[7]

Dans l'Afrique subsaharienne, l'âge moyen de diagnostic du cancer prostatique varie entre 68 au Sénégal et 70 ans dans l'Afrique de sud. Ces données sont comparables à celles retrouvées dans l'Afrique du nord avec un âge moyen de 72.8 ans en Tunisie[9], et 71.4 ans en Egypte[11].

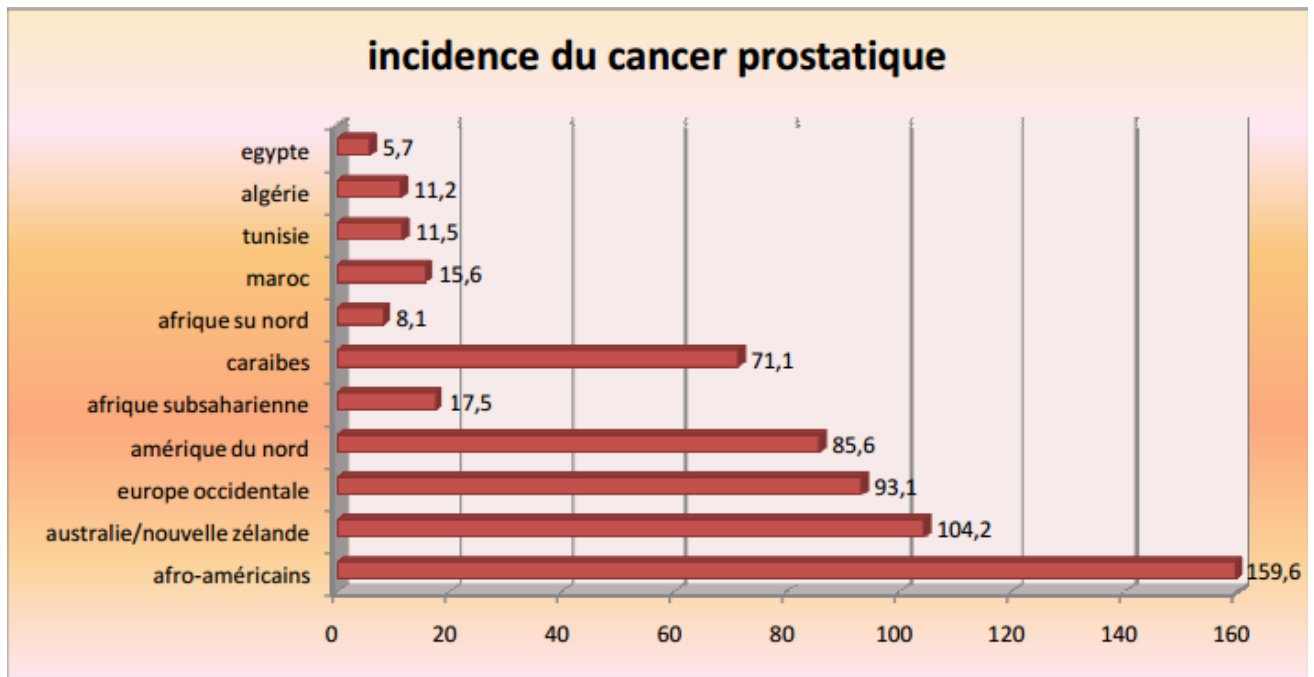
## **b/ Les données Marocaines comparées à la population mondiale :**

Selon le registre de la région du grand Casablanca [12], reconnu comme référence à l'échelle nationale. L'incidence a été en nette augmentation sur les 3 années enregistrées pour atteindre 15.6/100000 habitant en 2007 avec 548 nouveaux cas entre 2005 et 2007.

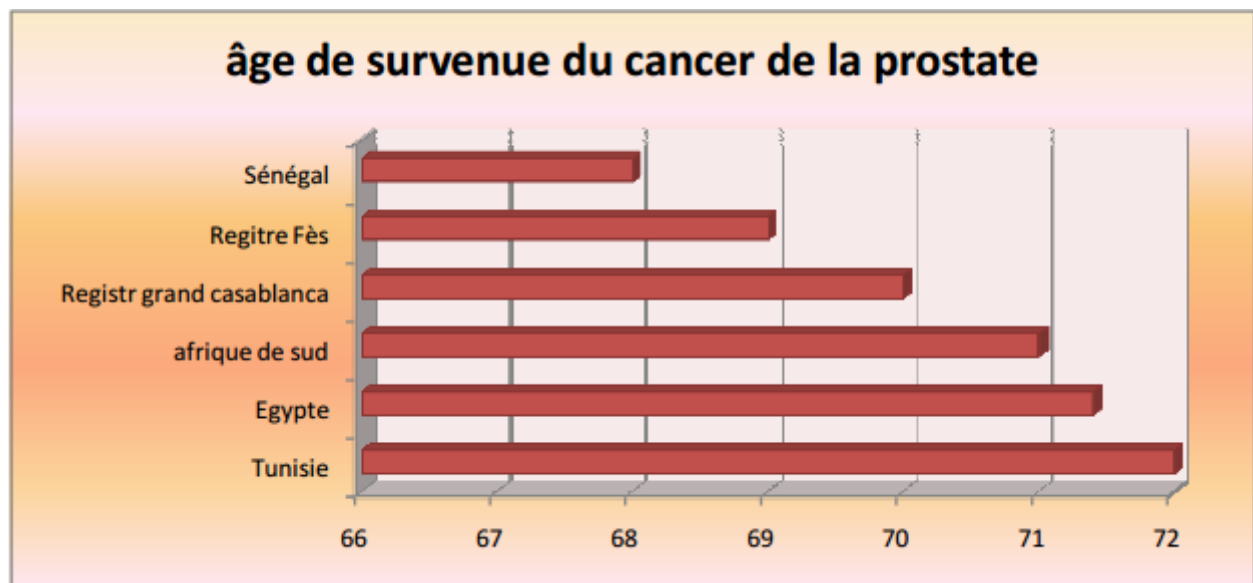
Le registre des cancers de Rabat [13] édition 2012, a enregistré une incidence arrivant à 22.9/100000 habitant, avec 192 nouveau cas entre 2006 et 2008.[14]

Si on compare les données marocaines à celles mondiales, on retrouve que l'incidence du cancer prostatique au Maroc (15.6/100000) est largement inférieure à celle retrouvée dans les pays développées (104/100000 en Australie, 85/100000 en Amérique du nord) et dans les pays du Caraïbes (71/100000), comparable à l'incidence dans les pays de l'Afrique subsaharienne (17.5/100000), et un peu plus élevé que l'incidence dans les autres pays de l'Afrique du nord (11/100000).

Au Maroc, et selon le registre du grand Casablanca, l'âge moyen est de 70.4 ans avec un taux d'incidence maximal au-delà de 75 ans. avec plus de 75% qui sont âgés entre 65 et 74ans.



**Figure 1 : incidence du cancer prostatique standardisé à l'âge de la population mondiale/100000 habitant**



**Figure 2 : âge de survenue du cancer**

### **c/facteurs de risques :**

Il existe deux groupes à risque :

- les patients afro-antillais ;
- les patients ayant un antécédent familial de cancer de la prostate en particulier en cas d'au moins deux parents collatéraux ou de la survenue de cancer chez un parent âgé de moins de 55 ans. Lorsque trois membres d'une fratrie sont atteints, le risque relatif est de 11.

### **2/Rappel Anatomique :**

La prostate est la glande exocrine la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin. Elle est située au croisement des voies génitales et urinaires. La prostate est entourée par des pédicules vasculo-nerveux participant à la réponse sexuelle masculine (nerfs caverneux et spongieux, artère honteuse interne, artère pu dentales accessoires ainsi que le plexus veineux de Santorin) .[15]

Avec le vieillissement, les modifications anatomiques de la glande prostatique sont parfois à l'origine de troubles urinaires responsables d'une altération de la qualité de vie.

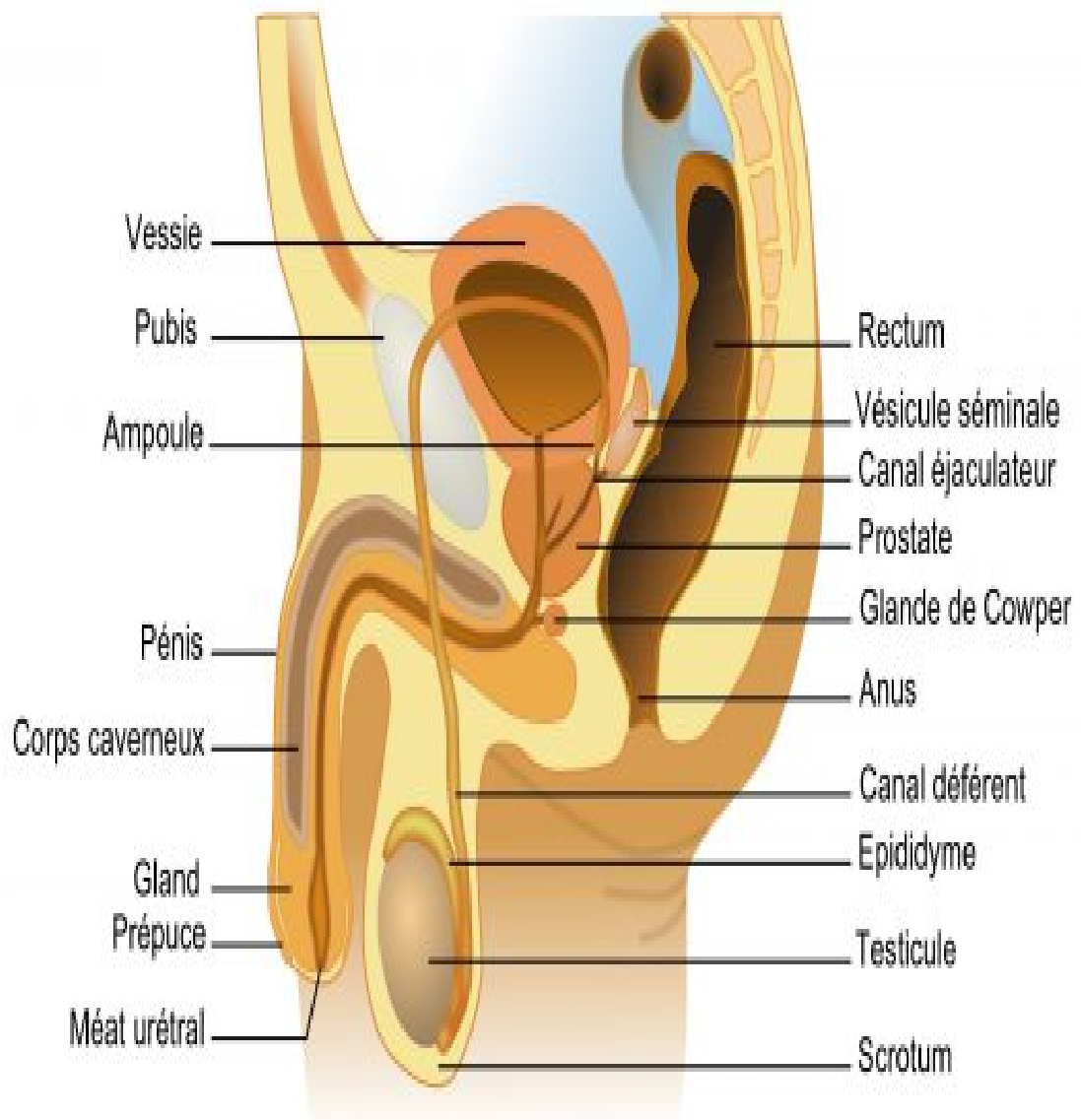
L'organisation, la topographie et les rapports anatomiques de la prostate sont des éléments importants pour comprendre son rôle combiné tant dans la sphère génitale que dans la sphère urinaire. Ceci est inéluctable pour les étapes diagnostiques et thérapeutiques qui constituent le quotidien du clinicien.

## **a/ Anatomie descriptive :**

### **a-1) situation (fig1)**

La prostate est une glande exocrine pelvienne médiane située dans l'espace sous péritonéal :

- au-dessous de la vessie;
- au-dessus du plancher périnéal ;
- en avant du rectum entre les muscles élévateurs de l'anus de Chaque côté en arrière de la symphyse pubienne.



**Figure 3 : coupe sagittale de l'appareil urogénital masculin**

### **a-2) Morphologie externe : (fig.3)**

Elle a une forme d'une châtaigne ou d'un cône aplati d'avant en arrière, à sommet inférieur, son axe est oblique en bas et en avant ; Sa couleur varie en fonction de son activité du gris blanchâtre au rose pâle voir, rouge.

### **a-3) Mensuration :**

Elle apparaît au toucher rectal ferme, élastique et régulière.

Elle mesure en moyenne 40mm de largeur à la base, 20mm d'épaisseur et pèse environ 20g à 25g.

### **a-4)- Les moyens de fixité :**

La prostate est maintenue en place par :

- Son adhérence avec la base de la vessie.
- La traversée de l'urètre et des voies spermatiques.
- Ses connexions avec la paroi de la loge prostatique.

### **a-5) configuration externe :**

On lui décrit 4 faces, une base, 1 sommet :

\*Les faces se distinguent en :

- Antérieure : plane et verticale.
- Postérieure : plus oblique, plus convexe avec une dépression médiane la divisant en 2 lobes latéraux. Elle répond au rectum par l'intermédiaire du septum recto-vésical. Le toucher rectal permet d'apprécier la morphologie de cette face en se référant à ce sillon.(fig. 3)

-2 faces latérales : larges et arrondies.

\*La base : divisée par un bourrelet saillant, transversal en:

-Versant antérieur uréthro-vésical

-Versant postérieur, génital : présente une gorge transversale dans laquelle s'enfoncent les vésicules séminaires et les canaux déférents qui convergent pour former les canaux éjaculateurs.

\*Le sommet ou bec de la prostate, arrondi d'avant en arrière et répond à l'émergence de l'urètre.

Vue postérieure

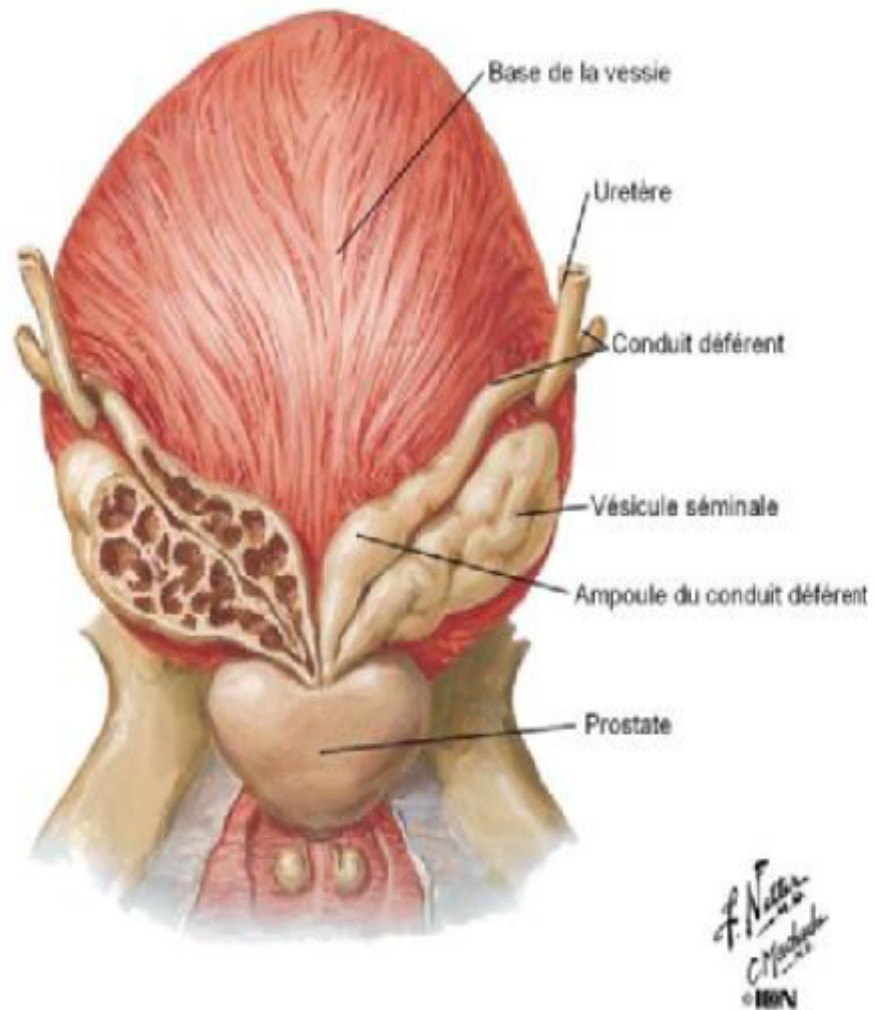
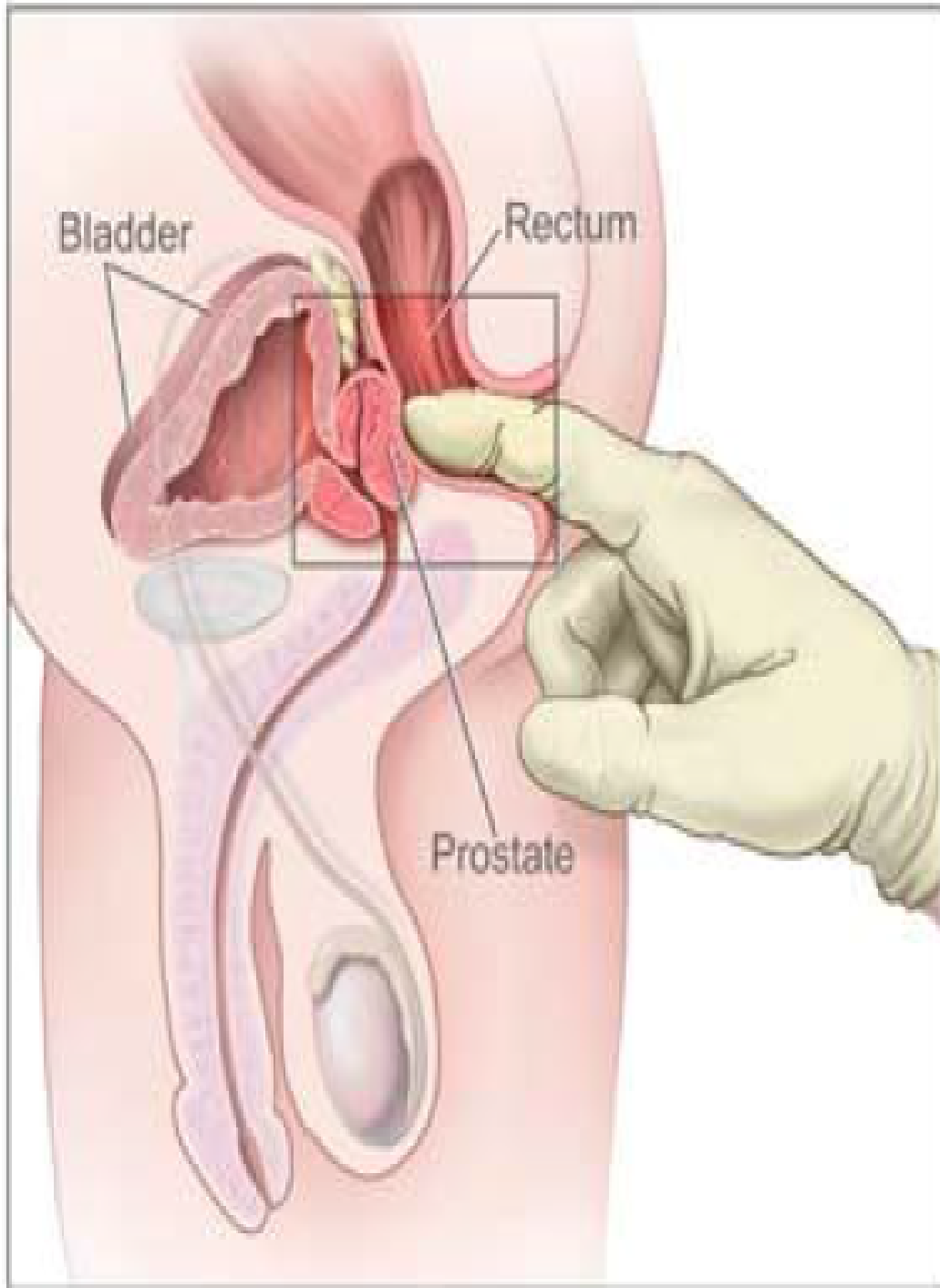


Figure 4 : morphologie de la prostate sur une vue postérieure.



**Figure 5 : abord postérieur de la prostate lors d'un toucher Rectal.**

### **a-6/-configuration interne :**

- La constitution interne :

La prostate est entièrement enveloppée d'une capsule conjonctive, mince et adhérente qui envoie en profondeur de nombreuses cloisons entre les lobules qui se rassemblent en un certain nombre de masses glandulaires formant « les lobes prostatiques ». Plusieurs canaux la traversent tels que l'urètre et les canaux éjaculateurs.

Les lobes se différencient de façon classique en :

- 1 lobe antérieur, pré-urétral : il est réduit.
- 2 lobes latéraux : en arrière de l'urètre, en arrière des voies spermatiques.
- 1 lobe médian : ou pré-spermatique, situé en avant des canaux éjaculateurs.

Les lobes glandulaires sont formés par 30 à 40 glandes prostatiques.

-anatomie zonale de la glande prostatique : Figure 6 & 7

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 1951, le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par Mc Neal et Al. EN 1968 [16,17]. L'anatomie zonale d'une prostate de 20g a été établie en prenant pour repères anatomiques l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs, illustrant ainsi la convergence prostatique de l'appareil urinaire et génital masculin [18];

La prostate est répartie en quatre zones :

- la zone de transition, entourant l'urètre prostatique proximal est constituée de deux lobes regroupant 5% de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent à la partie terminale de l'urètre prostatique proximal en amont de l'angle urétral.

-La zone centrale, située en arrière de la zone de transition, entoure les canaux éjaculateurs et forme la majeure partie de la base prostatique. Elle constitue 25% de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent dans l'urètre prostatique distal à proximité du veru montanum.

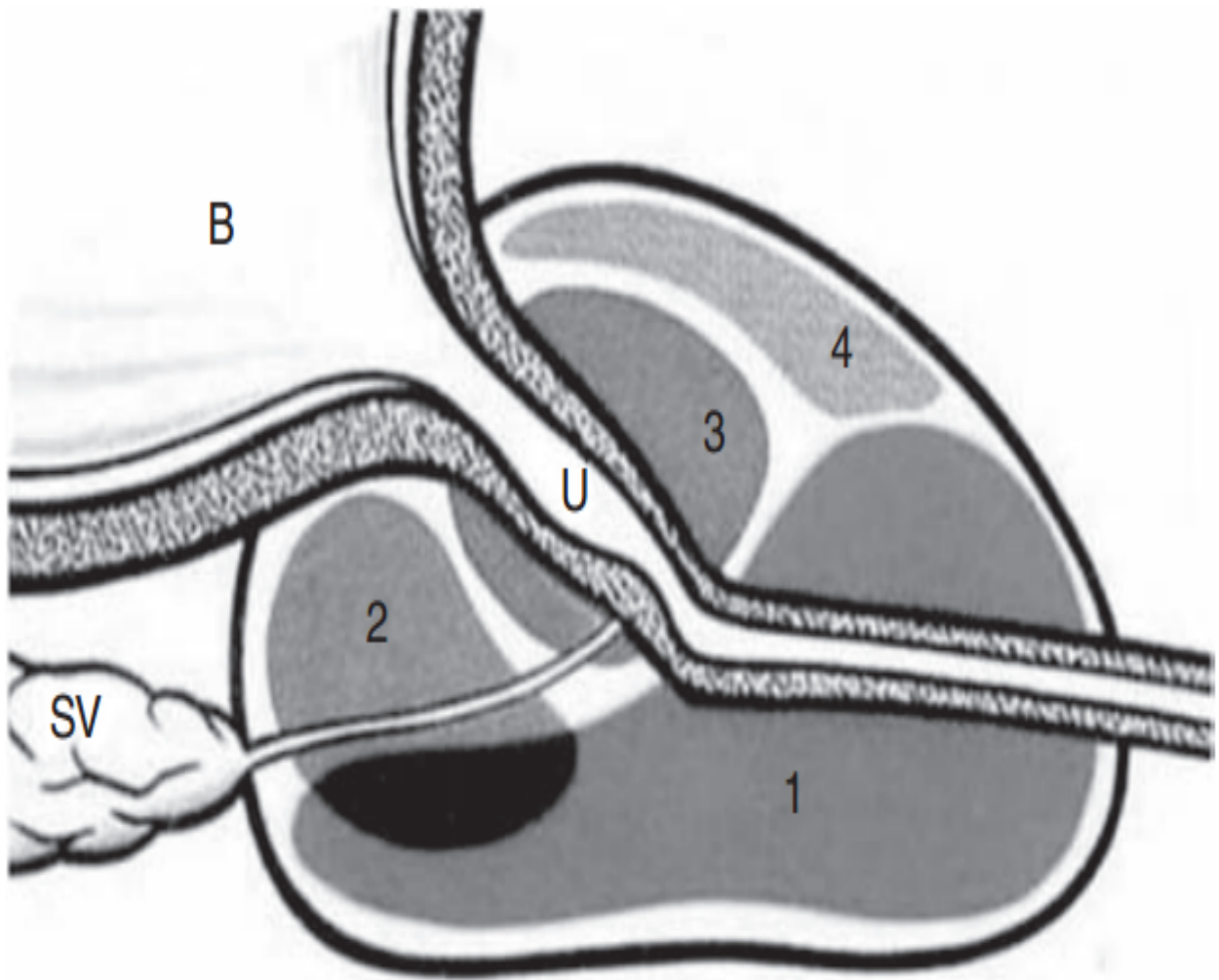
- La zone périphérique, entoure la zone centrale et l'urètre prostatique distal. Elle constitue par conséquent une petite partie seulement de la base prostatique mais essentiellement l'intégralité de l'apex prostatique. Elle forme 70% de la masse glandulaire prostatique dont les canaux s'abouchent également dans l'urètre prostatique distal à proximité du veru montanum.

- La dernière zone est le stroma fibre-musculaire antérieur développé à partir du col vésical en proximal et du sphincter strié en distal. Située en avant de l'urètre prostatique, cette zone constituée de fibres musculaires lisses et striées est complètement dépourvue de tissu glandulaire.

Cette description détaillée de la prostate est souvent simplifiée en une zone interne (zone de transition) et une zone externe (zone centrale et périphérique).

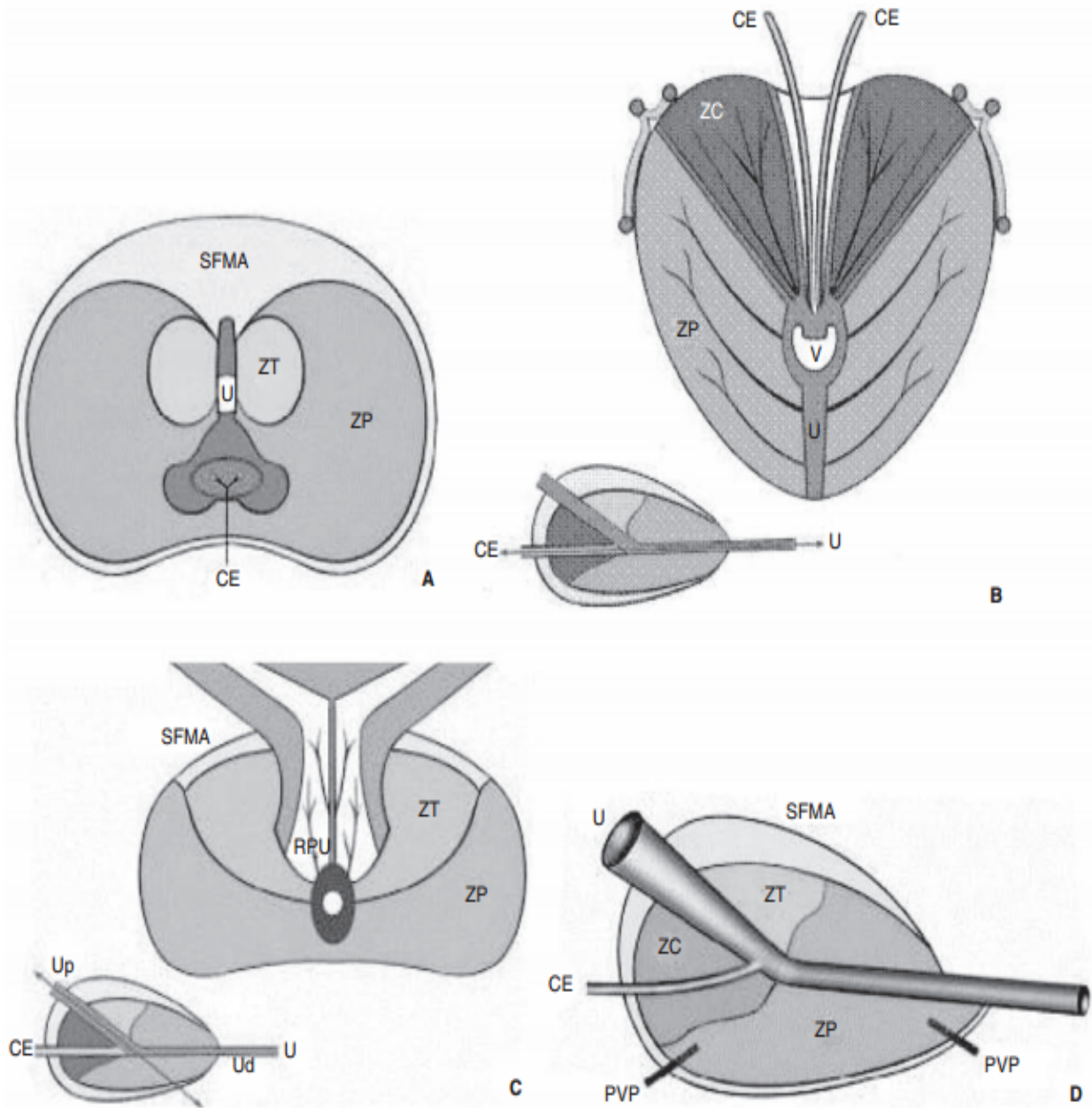
Cependant, la classification de Mc Neal a l'intérêt de distinguer des zones dont les origines embryologiques sont différentes, pouvant expliquer une susceptibilité différente au développement de certaines pathologies : L'hypertrophie bénigne de la prostate intéresse principalement la zone centrale

dérivée du canal de Wolff, tandis que 70% des cancers de la prostate sont développés à partir de la zone périphérique, dérivée du sinus urogénital, et que les rhabdomyosarcomes de l'enfant se développent au dépend de la zone fibromusculaire antérieure [19].



- 1 : Zone périphérique
- 2 : Zone centrale
- 3 : Zone de transition
- 4 : Stroma fibro musculaire antérieur

**Figure 6 : anatomie zonale de la prostate selon Mc Neal (Coupe sagittale).**



**Figure 7 : anatomie zonale de la prostate selon Mc Neal en coupe transverse (A), coronale (B), axiale oblique médiane (C) et sagittale (D). U :urètre ; UP :urètre proximal; UD :urètre distal ; V :veru montanum ; CE :canal éjaculateur ; RPU :région péri-urétrale ; PVP :plexus veineux prostatique ; ZP :zone périphérique ; ZT:zone transition ; ZC :zone centrale ; SFMA :stroma fibro-musculaire antérieur.**

## **b) Rapports de la prostate : (fig. 8)**

Les rapports de la prostate doivent être étudiés :

- A l'intérieur de la loge
- A l'extérieur de la loge.

### **b-1/ La loge de la prostate :**

La prostate est contenue dans une loge dont les parois cellulo-fibreuses sont constituées par :

- En avant : le fascia pré-prostatique qui se termine en haut dans les ligaments pubo-prostatiques .
- Et en bas le ligament transverse du pelvis.
- En arrière : l'aponévrose recto-vésicale la sépare du rectum et se soude latéralement aux lames sacro-pubiennes.
- Latéralement : la partie basse des lames sacro-pubiennes qui descendent jusqu'à l'aponévrose moyenne du périnée et remonte en haut sur les flancs de la vessie.
- En haut : la vessie et par le tissu conjonctif fibreux qui unit cet organe à la base de la prostate.
- En bas : le plan moyen du périnée.

### **b-2/ Rapports de la prostate à l'intérieur de la loge prostatique :**

La prostate entre en rapport avec :

- La portion prostatique de l'urètre.
- Le muscle sphincter lisse de l'urètre.

- La partie supérieure péri-prostatique du muscle sphincter, strié de l'urètre.
- Les éléments veineux péri-prostatiques représentés par la convergence des veines vésicales antérieure et dorsale de la verge. Cette convergence forme le plexus de Santorini.

**b-3/ Par l'intermédiaire de la loge prostatique, la prostate entre en rapport avec :**

En avant :

- La partie inférieure de la symphyse pubienne.
- Une vessie rétro-symphysaire.
- Une ou 2 veines graisseuses.
- Des artères graisseuses et rétro-symphysaire (branches collatérales de l'artère honteuse interne).
- Le plexus de Santorini.
- Le muscle sphincter de l'urètre.
- Quelques veines pré-prostatiques.

Latéralement :

- Le muscle releveur de l'anus.

En arrière :

- le rectum, les vésicules séminales, la terminaison des déférents et les pédicules vasculo-nerveux.

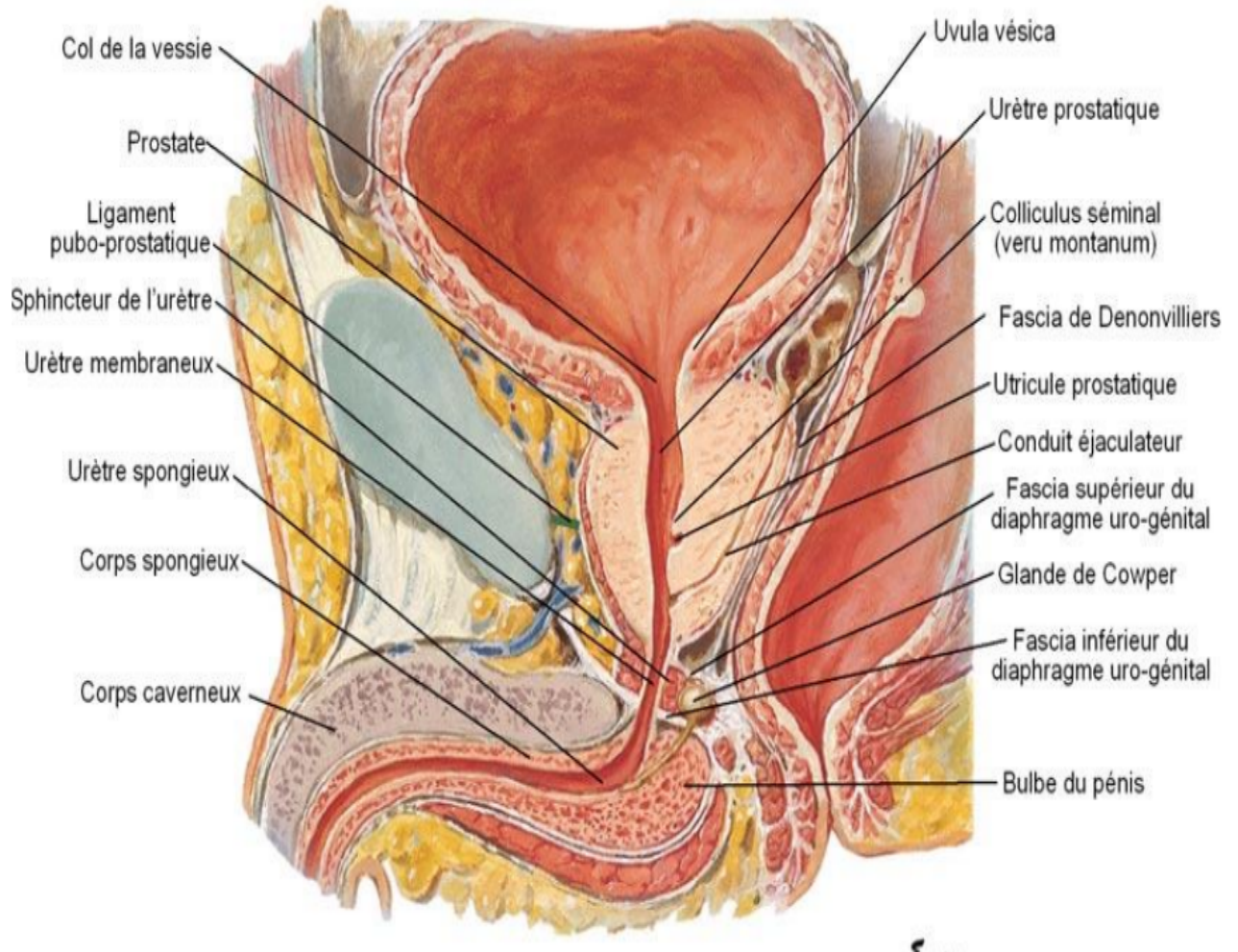
En haut :

-la vessie, la terminaison des voies spermatiques (vésicules séminales et ampoules déférentielles).

En bas :

-Le plan moyen du périnée, le coude du rectum.

## Bassin Masculin

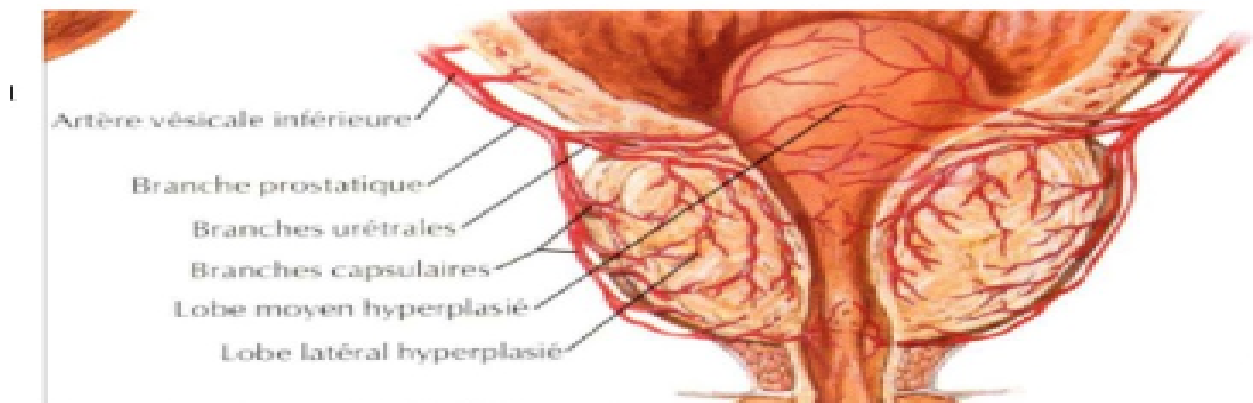


**Figure 8 : rapports de la prostate**

## c/ Vascularisation, innervation et drainage lymphatique :

### c-1/ VASCULARISATION (Fig.9)

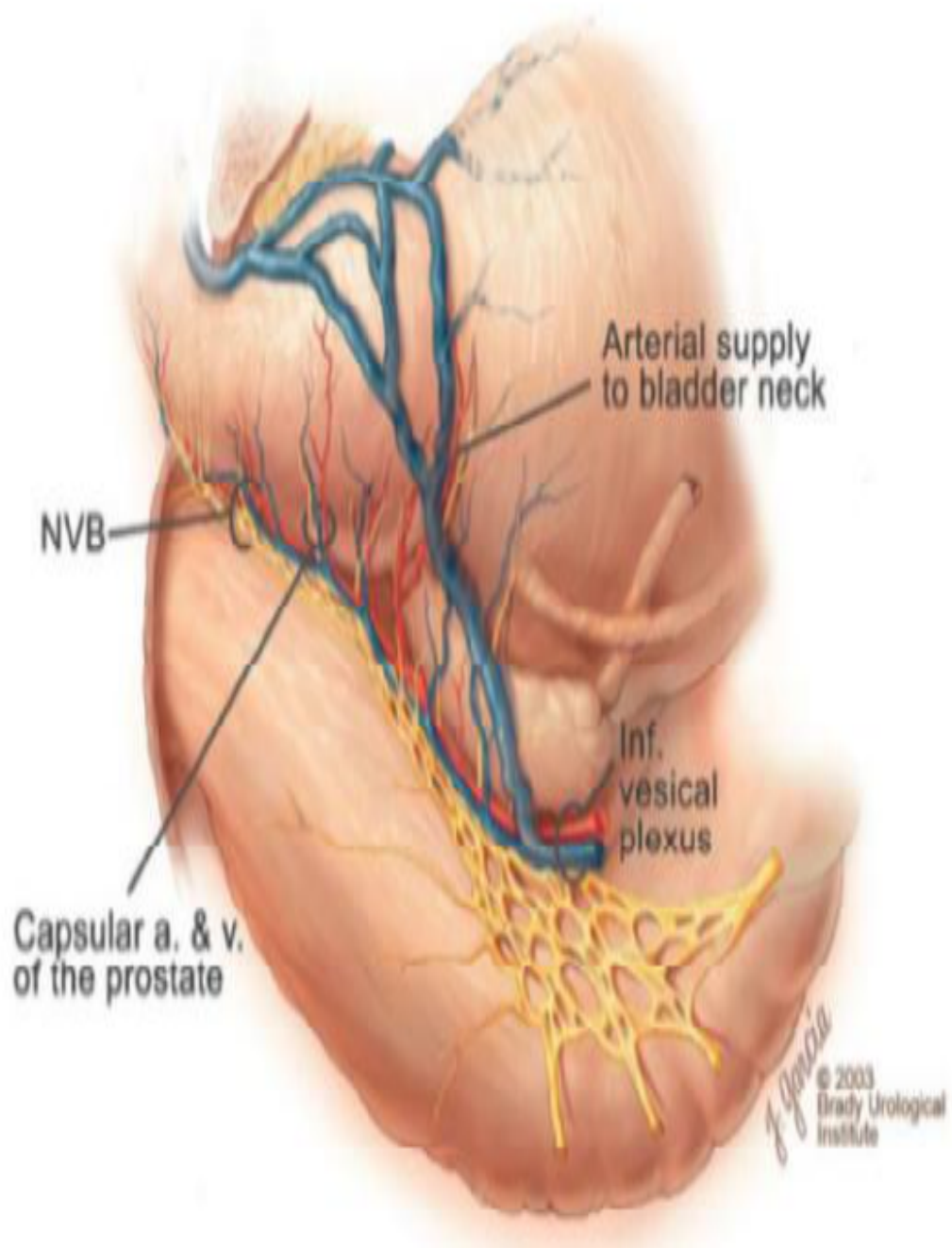
La vascularisation de la prostate est principalement issue de l'artère iliaque interne par l'intermédiaire de l'artère vésicale inférieure. Les branches urétrales vascularisent le col vésical et la prostate péri-urétrale alors que les branches capsulaires antérieures et postérieures vascularisent la prostate périphérique. Ces artères vésicales inférieures donnent parfois une ou plusieurs artères pudendales accessoires qui passent sous la symphyse pubienne pour vasculariser les corps érectiles du pénis. Le drainage veineux prostatique se fait par le plexus de Santorini parcourant le fascia préprostatique pour rejoindre les veines iliaques internes [20] .



**Figure 9 : vascularisation artérielle de la prostate**

## **c-2/ INNVERVATION (Fig.10)**

Les branches terminales des plexus nerveux hypogastriques inférieurs sont situées dans le plan interfascial de chaque côté de la prostate et dans le dédoublement de l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers. La terminaison des lames sacro-recto-génito-pubiennes contient les fibres nerveuses sensibles, sympathiques et parasympathiques issues et destinées aux organes pelviens, à l'urètre et aux corps érectiles du pénis. Dans certains cas, des nerfs somatiques moteurs traversent le levator ani pour rejoindre le trajet latérovésicoprostatique et se destinent au sphincter de l'urètre. Les nerfs destinés aux corps érectiles du pénis sont issus de la partie inférieure des plexus hypogastriques inférieurs. Ils cheminent dans ce qui est convenu d'appeler « les bandelettes neuro-vasculaires ». Ils s'étalent sur les faces latérales de la prostate dans le plan interfascial et en arrière de la prostate dans le dédoublement de l'aponévrose de Denonvilliers. Les nerfs de l'érection rejoignent alors les corps caverneux en passant de part et d'autre du sphincter strié et de l'urètre membraneux[20].



**Figure 10 : innervation de la prostate**

### **c-3/DRAINAGE LYMPHATIQUE**

Le drainage lymphatique de la prostate se fait depuis la glande vers les angles postéro latéraux de la prostate principalement. Le drainage de la base prostatique se fait vers les lympho-noeuds sous-veineux de la chaîne iliaque externe et parfois vers les lympho-noeuds artério-veineux de la même chaîne. Le drainage de la partie moyenne de la glande s'effectue vers les lymphonoeuds ombilical, vésico-prostatique 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 sacro-pubiennes puis vers les lymphonoeuds pré-sacraux du promontoire de la chaîne iliaque commune. De la face antérieure de la prostate, les lymphatiques suivent les vaisseaux pudentaux sous le muscle élévateur de l'anus jusqu'au lymphonoeuds pudental situé sous le ligament sacro-épineux[21].

### **3/ Rappel histologique de la glande prostatique :**

Sur le plan histologique, la prostate est un organe musculo- glandulaire, comportant une cinquantaine de glandes tubulo-alvéolaires logées dans un stroma conjonctif : riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs [22].

L'épithélium glandulaire est constitué de deux couches de cellules, épithéliales et basales. Les premières sont des cellules sécrétoires bien différenciées et constituent des glandes sous forme d'acini, groupées en lobules. Chaque lobule est centré sur un canal excréteur se jetant dans la lumière de l'urètre. La grande majorité des cancers de la prostate prend naissance au niveau

des structures glandulaires acineuses ou des canaux. Les cellules basales constituent une réserve cellulaire et sont au contact de la membrane basale [23].

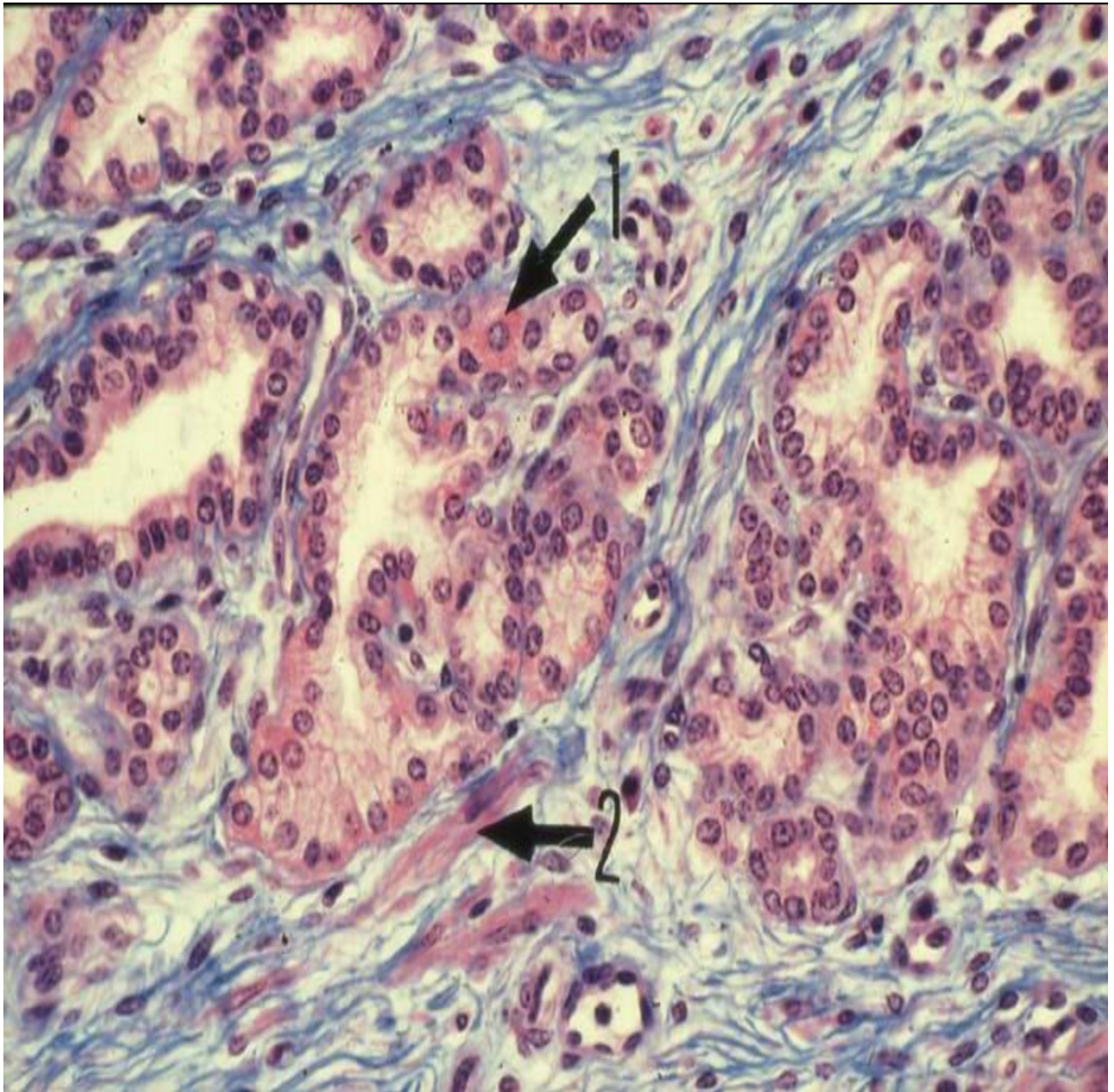
Enfin, on retrouve des cellules endocrines disséminées au sein de cet épithélium.

Le stroma est constitué de cellules musculaires lisses.

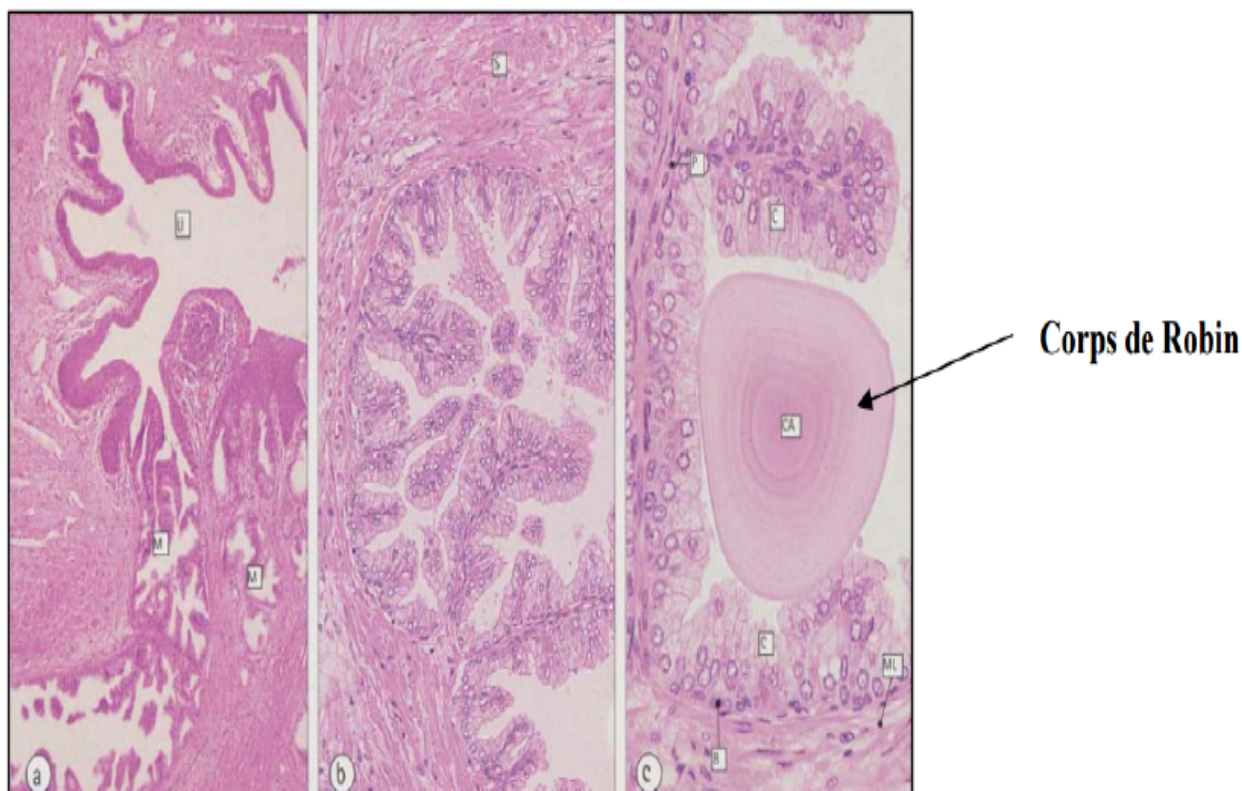
La capsule est constituée d'une bande de collagène nettement individualisable sur le plan histologique, notamment au niveau des faces latérales et postérieures.

Les cellules glandulaires ont des récepteurs aux androgènes et sont donc hormono-dépendantes [24] .

Dans la lumière des tubulo-acini, on observe la présence relativement fréquente de petits corps sphériques formés de lamelles concentriques de glycoprotéines, appelés corps de robin ou symposions. A partir de la quarantaine, ces symposions ont tendance à se calcifier : on parle de calculs ou lithiase prostatique [25].



**Figure 11 : Les glandes tubulo-alvéolaires sont bordées par une seule assise de cellules glandulaires, cylindriques ou cubiques. On y trouve également quelques cellules à granulations éosinophiles (1). Les cellules musculaires lisses (2) sont abondantes dans le chorion.**



**Figure 12 : histologie de la prostate montrant les corps de robin.**

#### **4/ RAPPEL EMBRYOLOGIQUE [26] :**

Au 2<sup>e</sup> mois de la vie fœtale, les canaux de Wolff progressent vers le bas et rencontrent le futur urètre prostatique au niveau de ce qui deviendra le Verumontanum et qui sépare le segment proximal du segment distal. Chaque canal de Wolff émet un bourgeon qui devient la vésicule séminale. Puis de part et d'autre de ce bourgeon, il constitue le canal éjaculateur du côté médial, le déférent et l'ampoule déférentielle du côté latéral. Le mésenchyme entourant le canal de

Wolff vient au contact du mésenchyme du sinus urogénital qui entoure le futur urètre prostatique et se différencie en tissus fibromusculaires formant le relief antérieur de la prostate et les sphincters péri urétraux.

Toutes les parois du sinus urogénital sont tapissées de bourgeons glandulaires qui vont se différencier sous l'influence du stroma ;

-Au niveau de l'urètre distal : Les bourgeons situés au niveau des canaux éjaculateurs prolifèrent et se différencient sous l'influence à la fois du mésenchyme Wolffien et du mésenchyme urogénital. Cette partie supérieure et postérieure de la prostate, correspond à la zone centrale de McNeil. Les bourgeons des faces postérieures et latérales de l'urètre distal, sous l'influence du seul mésenchyme urogénital, s'arborisent de façon considérable en arrière en bas et latéralement : cette zone postéro-inférieure est la zone périphérique de McNeil. Les glandes de la face antérieure se développent peu et forment un petit lobe antérieur, le plus souvent atrophié.

-Au niveau de l'urètre proximal : Les bourgeons qui s'abouchent juste au-dessus du Veru montanum s'arborisent en deux petits lobes para sagittaux. C'est la zone de transition de McNeil. Les bourgeons qui tapissent le reste de l'urètre proximal ne se développent pas et forment les glandes périurétrales d'Albarran.

Au total, les deux tiers de la prostate sont constitués de tissu glandulaire (zone centrale 25 %, zone périphérique 70 %, zone de transition 5 %), et l'autre tiers par des éléments fibromusculaires.

## **5/ RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :**

La glande prostatique située au carrefour des voies urinaires et génitales joue un rôle double, 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) [27].

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 l'action des facteurs de croissance et des vitamines [27].

### Homéostasie prostatique :

La régulation de la cellule prostatique inclut différents mécanismes. Les systèmes impliqués font intervenir les éléments suivants[28] :

-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 [29] et stimulent ou inhibent la croissance.

-des facteurs autocrines ou des facteurs de croissance qui sont libérés par la cellule et qui 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 ne peut s'agir de produit issu du métabolisme de la testostérone.

-des interactions épithélium-membrane, 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.

-des interactions cellule-cellule [27] de l'épithélium et du stroma par des jonctions avec des protéines intra-membranaires 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 oestrogènes, les vitamines (principalement A et D) sont impliquées dans le métabolisme prostatique ; 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 provoquant l'arrêt du cycle cellulaire, la différenciation, voir l'apoptose [30,31].

## **6/PSA et dérivés :**

### **a)PSA total et libre :**

Une élévation du PSA est observée en cas de cancer de la prostate, d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), d'inflammation et d'infection prostatique. La valeur seuil du PSA pour le diagnostic du cancer la plus souvent utilisée est de 4ng/ml. Dans l'étude 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 10ng/ml et de 50-80% pour un PSA au-dessus de 10ng/ml [32]. Lorsque le PSA est entre 4 et 10ng/ml, 70% des cancers diagnostiqués sont localisés. Un rapport PSA libre sur PSA total (PSA l/t) bas (<15%) est corrélé avec la présence d'un cancer. Une méta-analyse retrouvait une sensibilité de 95% et une spécificité de 18% pour une valeur seuil PSA l/t de 25% pour des taux de PSA de 4 à 10ng/ml [33]. Dans la tranche de PSA de 2 à 4ng/ml, une valeur seuil à 28% permettait d'obtenir une sensibilité de 95% pour une spécificité de 6%. Cette sensibilité de 95% du rapport PSA l/t est jugée insuffisante et explique que le PSA libre ne soit pas recommandé en première intention. Son dosage reste réservé à une utilisation en deuxième par l'urologue en cas de première série de biopsie négative [28,89].

#### **b) PSA complexé et pro-PSA :**

Le PSA complexé (PSA non libre) peut être dosé. Il est plus spécifique que le PSA total, à sensibilité égale, dans la détection du cancer de la prostate, pour les valeurs de PSA entre 2 à 10ng/ml [33]. Cependant d'habitude l'interprétation du PSA total par les cliniciens et le faible gain en spécificité expliquent sa faible utilisation [34,105].

Des iso formes moléculaires du PSA libre ont été identifiées : les Pro-PSA, le PSA intact, la kallikréine humaine de type 2 (hK2) et le BPSA. Le dosage des formes moléculaires du PSA peut avoir un intérêt discriminant lorsqu'il est utilisé en association avec celui du PSA total et libre, mais est toujours en cours d'évaluation. L'association d'un panel de kallikréines (PSA libre, PSA intacte et HK2) au PSA total permettrait de diminuer de 50% le nombre de biopsies inutiles, en ne diagnostiquant pas 4 à 6% de cancers dont 1% de cancers de

mauvais pronostic [34]. Le Prostate Health Index utilisant les 2 Pro PSA est en cours de validation.

### **c) La densité du PSA :**

La densité du PSA rapportant le PSA total au volume prostatique (PSAd) ou à celui de l'HBP (PSAdtz) améliore l'efficacité du PSA en situation de dépistage, dans la tranche 2,5 à 10 ng/ml [35,36]. L'utilisation de ces rapports est non recommandée pour le dépistage du fait de la nécessité de disposer d'une mesure échographique exact et du fait de la variabilité inter-opérateur de cette mesure évaluée entre 15 à 25% [37,107].

### **d) La vélocité du PSA :**

Il existe 2 méthodes de mesure de la cinétique du PSA :

- la vélocité du PSA (PSAV) est exprimée en ng/ml/an et correspond à l'augmentation linéaire du PSA dans le temps.
- le temps de doublement du PSA (PSADT) décrit l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois.

La cinétique du PSA est un facteur pronostic de survie après prostatectomie totale et après radiothérapie [38,39]. Pour le diagnostic, les valeurs seuil de PSAV  $> 0,75$  ou  $0,5$  ng/ml/an ont été proposées. L'utilisation de la cinétique du PSA dans le cadre du diagnostic améliore la pertinence diagnostic du PSA total et du rapport PSA libre/PSA total [40,41].

## 7/ PCA3 :

-Découverte - Historique -Biochimie -Dosage -Utilité :

Résumé :

Le gène PCA3 a été découvert entre 1999 et 2005 sur la base de son expression différentielle entre le cancer et le tissu prostatique non cancéreux. Plusieurs études ont évalué l'intérêt diagnostique dans le cancer de la prostate de la mesure, dans les urines enrichies en cellules prostatiques, du nombre de copies des ARN produits par PCA3. Pour une sensibilité légèrement inférieure à celle du dosage sérique du PSA, la spécificité et les valeurs prédictives positive et négative de ce dosage (test PCA3) apparaissent meilleures. Le test PCA3 apparaît ainsi comme un bon indicateur du résultat des biopsies prostatiques. La mise à disposition d'une trousse commerciale offre l'opportunité d'engager des études à grande échelle pour confirmer les résultats, préciser les indications du test et évaluer son intérêt en économie de la santé. L'un des objectifs est une meilleure sélection des patients qui doivent être orientés vers des biopsies prostatiques.

L'introduction du dosage sérique du PSA en pratique clinique a permis la détection plus fréquente du cancer de la prostate à un stade potentiellement curable [42,43]. Un des inconvénients liés à la généralisation du dosage dans une démarche de dépistage individuel est cependant sa faible spécificité. La zone grise de 4 à 10ng/ml s'accompagne en effet d'un taux de biopsies négatives de 45 à 70 %. 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. Une autre limite du dosage du PSA est le diagnostic possible de cancers indolents, non évolutifs (surdiagnostic) à

l'origine d'un « sur-traitement » inapproprié. Il apparaît nécessaire de disposer de nouveaux biomarqueurs aux performances supérieures qui puissent, notamment, distinguer avec plus de spécificité les patients qui ont un cancer de ceux qui n'en ont pas ou même d'identifier précisément les patients qui ont un cancer de la prostate évolutif.

De nombreuses équipes ont ainsi recherché, puis testé de nouveaux biomarqueurs utiles au diagnostic du cancer de la prostate [44]. Les protéines spécifiquement exprimées dans la prostate constituent les candidats les plus logiques [44], comme par exemple le prostate-specific membrane antigen (PMSA), l'hépsine, la UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine transférase (GalNAC-T3), l'homéoprotéine Nkx3.1, le prostate-derived ets factor (PDEF), le PCGEM-1 ou encore le prostate stem cell antigen (PSCA).

Parmi les gènes les plus spécifiquement exprimés dans le cancer de la prostate, on relève aussi PCA3, dont la description remonte à la fin des années 1990 [45]. Les premières études ont montré la surexpression nette de PCA3 dans plus de 90 % d'échantillons de cancer de la prostate par rapport au tissu prostatique non cancéreux (prostate normale ou hypertrophie bénigne de la prostate) [45,47] .

L'utilisation de PCA3 comme marqueur diagnostique a alors rapidement été proposée et a conduit, après plusieurs études cliniques, à l'élaboration d'un véritable test biologique utilisable en pratique clinique. L'objectif principal de cette revue est de présenter les résultats des études conduites sur PCA3. Ces résultats suggèrent que les informations apportées par PCA3 complètent celles fournies par le dosage sérique du PSA plus qu'elles ne les remplacent, dans la perspective de diagnostic positif et négatif du cancer de la prostate.

Le gène PCA3 :

L'identification du gène PCA3 a découlé d'une stratégie visant à l'isolement d'ARNm ayant une expression différente selon le tissu considéré : cancer de la prostate ou tissu prostatique non cancéreux (prostate normale ou hypertrophie bénigne de la prostate) [45]. 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 [45]. L'expression de l'un d'eux était particulièrement importante dans le cancer de la prostate, 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.

Le gène PCA3 est situé sur le chromosome 9q21–22. Sa fonction n'est pas connue. Il code plusieurs ARN alternatifs, différant les uns des autres par la présence ou l'absence d'exons inconstants. 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 [45]. Ces ARN sont considérés comme non codants.

Expression tissulaire de PCA3 :

Dans l'article princeps, l'expression majoritaire de PCA3 dans le cancer de la prostate par rapport au tissu prostatique non cancéreux était un élément ayant intrinsèquement permis son identification [45]. Plusieurs travaux ultérieurs, de la même équipe ou d'équipes indépendantes, 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 (artère, cœur, poumon,

cerveau, moelle épinière, muscle strié, peau, thyroïde, rate, ganglion lymphatique, leucocytes, œsophage, estomac, duodénum, iléon, colon, foie, pancréas, sein, vessie, ovaire, utérus, placenta, vésicules séminales, testicule) n'exprime PCA3 [45,47]. Seul le rein pourrait avoir une certaine expression, jugée toutefois insignifiante [46]. L'expression dans le tissu prostatique non cancéreux est clairement montrée [45,48], apparemment plus fréquente à proximité du tissu cancéreux qu'à distance [48,49]. L'expression dans le tissu cancéreux est toutefois beaucoup plus forte : entre 66 à 100 fois plus importante que dans la prostate normale [45,46], 140 fois plus forte que dans l'hypertrophie bénigne de la prostate [50]. La surexpression de PCA3 dans le cancer de la prostate apparaît quasi constante, jusqu'à 95 % des échantillons testés [45,49], que les tumeurs soient bien, moyennement ou peu différenciées [45,51]. Elle est également détectée dans les métastases de cancer de la prostate [45]. Dans les lignées cellulaires de cancer de la prostate, l'expression est plus inconstante, observée par exemple dans la lignée androgéno-sensible LNCaP, mais pas dans les lignées androgéno-indépendantes PC3 et DU-145 [45,49,52]. L'expression de PCA3 dans les lésions préneoplasiques de la prostate n'a été évaluée que dans des échantillons de néoplasie intraépithéliale de haut grade adjacente à un cancer avéré, et que par hybridation in situ [50]. L'ARN de PCA3 a été ainsi détecté dans 25 échantillons sur 26 (96 %)[50].

L'expression de PCA3 dans d'autres cancers que le cancer de la prostate a été recherchée, toujours sans succès : cancers du poumon, de l'œsophage, de l'iléon, du colon, du pancréas, du testicule, du sein, de la vessie du mélanome [48]. En accord avec ces constatations, aucune expression n'a été retrouvée dans

plusieurs lignées cellulaires de cancer du sein, de la vessie, du rein ou de l'ovaire [45].

Mesure de l'expression de PCA3 à visée diagnostique :

Points techniques :

Le gène PCA3 produit un ARN non codant. Il ne peut donc y avoir de test diagnostique mesurant l'expression de la protéine dans un tissu ou un liquide biologique donné (immunohistochimie, dosage Elisa...). C'est plutôt l'expression de l'ARN lui-même qui doit être mesurée. Reste alors le choix du tissu ou du liquide biologique dans lequel la mesure doit être réalisée. Deux études ont utilisé des échantillons tissulaires de prostate et montré que la présence de l'ARN de PCA3 permettait de prédire l'existence d'un foyer cancéreux avec une sensibilité de 78 à 95 %, une spécificité de 57 à 97 % et des valeurs prédictives positive entre 77 et 93 % et négative autour de 89 % [49,50]. Les échantillons sont toutefois faibles : 18 cancers versus 35 hypertrophies bénignes de la prostate (HBP) pour une étude [50], 21 cancers versus 14 HBP pour l'autre [49]. Deux études ont recherché, par RT-PCR quantitative, la présence d'ARN circulant de PCA3 chez des patients atteints de cancer de la prostate [53,54]. Dans la première, la recherche d'ARN circulant se faisait après une procédure thérapeutique agressive (prostatectomie radicale, thermoradiothérapie, brachythérapie à hautes doses ou résection transurétrale de prostate) [53]. Comme attendu, ces gestes invasifs entraînent la présence d'ARN de PCA3 dans le sang, y compris chez les patients opérés pour hypertrophie bénigne de la prostate [53], mais il est difficile d'imaginer une application réelle de cette mesure sérique en pratique clinique. Dans l'étude plus récente, en dehors de deux patients ayant une maladie métastatique, aucun des 65 autres

patients cancéreux (dont sept autres avec métastases) n'avait de l'ARN circulant, pas plus d'ailleurs que les 16 témoins sains, un patient avec hypertrophie bénigne de la prostate ou les sept patients avec prostatite [54], suggérant le faible intérêt diagnostique d'une telle exploration sérique. L'éjaculat, dans lequel sont retrouvées les sécrétions prostatiques ainsi que des cellules prostatiques desquamées, constitue a priori un liquide biologique plus adapté à une démarche diagnostique de dépistage. Les autres études ont en fait plutôt utilisé les urines avec deux avantages présumés : la facilité du recueil (notamment par rapport à la récupération de l'éjaculat) et la présence démontrée, au moins dans le premier jet et éventuellement amplifiée par le toucher rectal, de sécrétions et de cellules prostatiques [55]. Cinq études cliniques sont ainsi disponibles, ayant évalué l'intérêt diagnostique de la mesure de l'expression de PCA3 dans les urines de patients suspects d'avoir un cancer de la prostate [47,56-59]. Une sixième étude a été publiée, visant à comparer les résultats du test PCA3 selon qu'il a été réalisé dans un échantillon urinaire ou dans un échantillon de sécrétion prostatique obtenu après massage transrectal de la prostate. Comme attendu, les résultats du test sont similaires quel que soit le liquide biologique testé, permettant effectivement le recours privilégié car facile aux urines [60]. Une étude plus récente 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, 9,9 et 3,2 % [61].

Pour les cinq études sur les urines, la méthodologie employée a compris les grandes étapes suivantes :

- le recrutement des patients cibles ;
- le recueil des urines ;
- la récupération et l'amplification spécifiques ;
- la mesure du nombre de copies d'ARN de PCA3 ;
- l'analyse statistique.

La population ciblée par les cinq études cliniques correspondait aux patients adressés pour biopsies prostatiques [57] en raison d'un toucher rectal anormal et/ou d'un PSA augmenté (seuil entre 2 et 3ng/ml selon les études) [47,56,58,59]. Un toucher rectal était réalisé systématiquement de façon à favoriser l'émission de sécrétions et de cellules prostatiques dans les urines. Les auteurs parlent ainsi d'examen prostatique « approfondi » [47] ou « attentif » [56,57]. Les études les plus récentes décrivent une procédure maintenant standardisée avec un appui ferme sur la prostate (suffisant pour déprimer la surface de 1cm), de dehors en dedans avec trois passages par lobe prostatique [58,59]. Les premières urines suivant ce toucher rectal sont alors recueillies, en insistant sur le prélèvement du premier jet urinaire, censé contenir le plus de cellules et de sécrétions prostatiques [55]. Sont alors analysés soit directement les urines totales ainsi recueillies [57,58], soit le sédiment urinaire, riche en cellules, après centrifugation [47,56,59].

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. Trois générations de tests se sont succédées. La première utilise une technique classique d'amplification sélective, la RT-PCR, assortie d'une évaluation en temps réel du nombre de copies ainsi amplifiées : RT-PCR quantitative en temps réel [47,59]. La seconde génération de test utilise une technique d'amplification de l'ARN différente, la nucleic acid sequence-based amplification (NASBA), dans le cadre d'un kit commercial, uPM3™, proposé par un laboratoire canadien, DiagnoCure [56,57]. La NASBA 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 (sida, grippe, Sras...). La génération la plus récente du test PCA3 utilise une technique d'amplification similaire, la transcription-mediated amplification (TMA) 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 Progensis®, 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 [58]. La sensibilité du test s'en trouve théoriquement accrue, ce qui répond parfaitement à l'objectif ambitieux de détecter quelques copies de l'ARN d'intérêt dans un échantillon relativement abondant, en l'occurrence le premier

jet urinaire. Quelle que soit la technique d'amplification sélective de l'ARN utilisée, la quantification des copies oblige à construire une courbe de calibration à partir de solutions calibrantes contenant une quantité donnée de copies. Des vérifications sont ensuite effectuées à l'aide de contrôles positifs contenant là encore une quantité connue de copies d'ARN.

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. Toutes les études mesurant l'expression de PCA3 dans les urines ont ainsi évalué simultanément, avec la même technique, le nombre de copies de l'ARNm du PSA. Les échantillons urinaires étaient alors considérés comme non informatifs si la quantité d'ARNm de PSA n'était pas significative : ces échantillons ne contenaient pas assez de cellules prostatiques pour que le test PCA3 soit interprétable de façon fiable. La plupart des études publiées donne le taux d'informativité, c'est-à-dire la proportion d'échantillons interprétables. Avec les tests de première et deuxième génération, ce taux d'informativité varie de 79 à 92 % [56,57,59]. L'étude utilisant le test de troisième génération rapporte un taux de 98,2 % [58], un résultat concordant avec l'accroissement attendu de la sensibilité de la technique utilisée pour amplifier sélectivement de l'ARN cible.

La mesure de l'ARNm de PSA permet par ailleurs une normalisation du nombre de copies de l'ARN de PCA3 par le calcul du ratio PCA3/PSA (score PCA3). Dans la prostate normale, l'expression du PCA3 est

théoriquement nulle alors que celle du PSA est réputée d'être constante d'un individu à l'autre. Dans le cancer de la prostate, l'expression de PCA3 augmente alors que l'on sait que celle du PSA diminue en moyenne de 1,5 fois par rapport au tissu non cancéreux adjacent [62]. Il en résulte donc théoriquement une sensibilisation de la mesure du nombre de copies de PCA3, associée à la normalisation des taux d'un individu à l'autre.



Résultats :

Pour évaluer la valeur diagnostique du test PCA3 dans les urines, les cinq études ont finalement comparé deux populations, séparées par les résultats histologiques des biopsies prostatiques : patients porteurs d'un cancer et patients n'ayant pas de cellule cancéreuse (prostate normale, prostatite aiguë ou plus souvent chronique, hypertrophie bénigne de la prostate). Les ratios PCA3/PSA ont été comparés de façon à déterminer les performances statistiques du test : spécificité, sensibilité, valeurs prédictives positives et négatives. Une courbe receiver operator characterization (ROC) a été établie. Pour la construction de cette courbe, on fait varier le seuil à partir duquel on considère que le test est positif (ratio supérieur à la valeur choisie) puis, pour chaque seuil, on calcule sensibilité et spécificité. La courbe est bâtie avec la valeur (1-spécificité) en abscisse et la sensibilité en ordonnée. La courbe ROC a deux intérêts majeurs. Le premier est qu'elle permet de définir le meilleur seuil à appliquer pour un test diagnostique : le meilleur seuil est celui qui correspond à la meilleure spécificité tout en préservant la sensibilité. C'est ce seuil que l'on peut alors proposer lors de l'utilisation éventuelle en pratique clinique. Le second intérêt est le calcul de l'aire sous la courbe (area under curve des anglosaxons ou AUC) dont l'importance est corrélée à l'intérêt diagnostique du test : au minimum, l'AUC est de 0,5 (c'est la performance du test du pile ou face) et plus elle augmente, plus le test s'éloigne des performances d'un test uniquement lié au hasard.

Les résultats des cinq études cliniques en termes d'AUC montrent effectivement un intérêt du test PCA3 avec des chiffres variant de 0,66 à 0,87 (Tableau 1). Une étude donne par comparaison, chez les mêmes patients, l'AUC

obtenue par le dosage sérique du PSA total et du PSA libre (respectivement 0,57 et 0,58), montrant au passage que ces dosages sériques sont peu performants (assez proches des performances du pile ou face pour des valeurs-seuils de 4ng/ml) et que le test PCA3 leur est supérieur [59]. 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, pour ce dernier test, une AUC de 0,575 [58].

**Tableau 1 : Résumé des cinq études ayant évalué l'intérêt diagnostique de la mesure du score PCA3 dans les urines pour le diagnostic du cancer de la prostate.**

Références	Origine de la population	Nombre de patients	Nombre d'échantillons informatifs (%), dont cancers (%)	AUC	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Hessels et al. [47]	Hollandaise monocentrique	108	NC 24 (22)	0,72	67	83	53	90
Tinzl et al. [56]	Autrichienne monocentrique	201	158 (79) 62 (39)	0,87	82	76	69	87
Fradet et al. [57]	Canadienne multicentrique	517	443 (86) 152 (34)	0,86	66	89	75	83
Groskopf et al. [58]	Américaine monocentrique	70	68 (98) 16 (24)	0,75	69	79	50	89
van Gils et al. [59]	Hollandaise multicentrique	583	534 (92) 174 (33)	0,66	65	66	48	80

NC : non connu ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.

Les performances du test PCA3 en termes de sensibilité, spécificité et valeurs prédictives des cinq études sont données dans le Tableau 1. Pour une sensibilité un peu inférieure au dosage sérique du PSA (variant de 65 à 82 %), la spécificité apparaît franchement meilleure (de 66 à 89 %), de même que la valeur prédictive positive (48 à 75 %) et la valeur prédictive négative (80 à 90 %). 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 cancer de la prostate. Un autre élément encourageant est que les résultats sont similaires quel que soit le taux de PSA, y compris dans la zone grise où les performances du PSA souffrent justement de plus d'imperfections [56,58].

#### Perspectives :

Les performances du test PCA3 pour le diagnostic du cancer précoce de la prostate sont, sur la base des cinq études actuellement publiées, prometteuses. Il reste bien sûr à définir la place exacte qu'il pourrait prendre en pratique clinique. Pourrait-il se substituer au dosage sérique du PSA, voire aux biopsies prostatiques ? Faut-il plutôt le considérer comme un éventuel biomarqueur qui viendrait en complément de ces autres démarches diagnostiques pour participer à la décision, au moins dans certaines situations cliniques difficiles, soit de faire des biopsies prostatiques, soit d'opter pour telle ou telle modalité thérapeutique ? Pourrait-il avoir un intérêt pour l'établissement d'un pronostic ? Pourrait-il aider au diagnostic non pas de la maladie aux stades précoces, mais de la récurrence après traitement non chirurgical ?

Quelques éléments de réponse sont déjà disponibles. Si l'intérêt diagnostique de PCA3 est fortement suggéré, son apport pour l'établissement d'un pronostic, par exemple, est beaucoup moins certain. Il n'a ainsi pas été mis en évidence de corrélation entre l'expression de PCA3 et le stade pT ou le score de Gleason [46,48,49]. De même, Marks et al. n'ont pas montré de différence significative pour le score urinaire de PCA3 chez 60 patients atteints de cancer selon que le score de Gleason était de 6 ou de 7 [63]. La valeur du score PCA3 ne permet pas non plus de prédire ni le stade pT, ni le volume tumoral, ni le score de Gleason, ni d'autres caractéristiques tumorales comme la localisation (zone transitionnelle ou périphérique) ou la distance entre la tumeur et l'urètre [51]. Aucune autre étude n'a spécifiquement été dédiée à la recherche d'un rôle pronostique de la mesure de PCA3 dans aucun liquide biologique, mais la sensibilité même du test, positif même en présence d'un faible contingent tumoral (moins de 10 % de cellules cancéreuses sur les échantillons) [46,47], laisse penser qu'une corrélation entre le score et le pronostic est peu probable : le test PCA3 semble plutôt correspondre à un outil de diagnostic précoce.

Il pourrait aussi constituer un outil de surveillance dans une population particulière de patients : ceux qui ont déjà eu des biopsies prostatiques négatives alors qu'ils présentaient une suspicion clinique (toucher rectal anormal) ou biologique (augmentation des taux de PSA).

À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus quant aux modalités de surveillance de cette catégorie de patients qui constituent pourtant, du fait même de la faible spécificité actuelle du dosage sérique du PSA, les deux tiers des patients ayant eu des biopsies prostatiques. On ne sait pas par exemple, pour peu

que les anomalies cliniques ou biologiques qui ont conduit au premier jeu de biopsies prostatiques persistent, si de nouvelles biopsies sont absolument nécessaires. Dans cette population, il semble bien que les performances du test PCA3 soient globalement similaires à la population générale [57,63] (Tableau 2). Une étude européenne est en cours pour répondre spécifiquement à cette question et ses résultats préliminaires vont dans le même sens [64,65]. Dans ces études où la prévalence du cancer diagnostiqué sur les résultats des rebiopsies oscille entre 14 et 36 %, la valeur prédictive négative est de 83 à 94 %, ce qui signifie que le risque d'avoir un cancer si le test PCA3 est négatif après au moins une série de biopsies négatives est faible (6 à 17 %). Le test PCA3 constitue ainsi une aide potentiellement précieuse pour la décision de nouvelles biopsies prostatiques chez les patients ayant déjà eu au moins une série de biopsies négatives.

**Tableau 2 : Évaluation diagnostique de la mesure du score urinaire PCA3 pour le diagnostic du cancer de la prostate chez des patients ayant eu au moins une biopsie négative.**

Références	Origine de la population	Nombre de patients	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
Fradet et al. [57]	Canadienne multicentrique	91	74	87	74	87
Marks et al. [63]	Nord-américaine multicentrique	226	58	72	43	83
Haese et al. [64]	Européenne multicentrique	43	67	78	33	94

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.

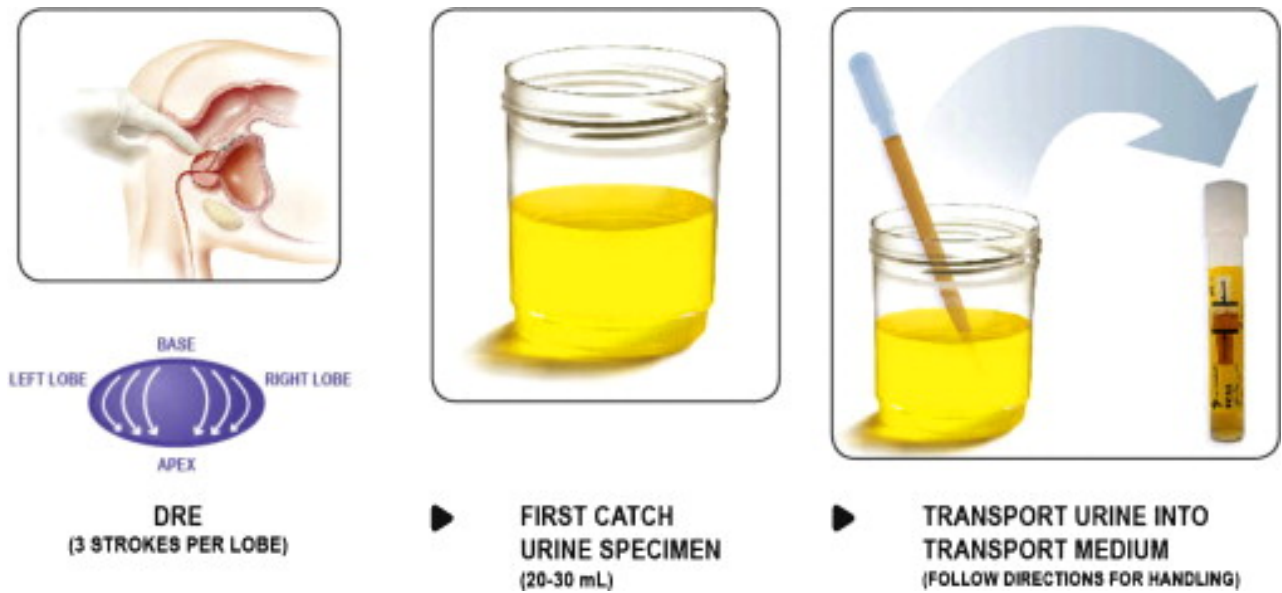
Une dernière perspective concerne le couplage du score PCA3 avec d'autres marqueurs diagnostiques. L'idée générale, commune en fait à de nombreux cancers, est de penser que la démarche diagnostique sera d'autant plus fiable qu'elle sera basée sur l'évaluation de plusieurs marqueurs. La sensibilité globale devrait être améliorée dans la mesure où le test global serait considéré comme positif si au moins un marqueur est positif, de même que la spécificité si la positivité du test global est nuancée par la nécessité d'avoir au moins un marqueur connu pour son extrême spécificité positif. À ce titre, il faut

souligner que la mesure de biomarqueurs dans les urines ne concerne pas le seul PCA3. A ainsi par exemple déjà été évaluée la valeur diagnostique de l'activité télomérase et de l'hyperméthylation du promoteur de la glutathione-S-transferase P1 (GSTP1) pour le cancer de la prostate dans les urines recueillies après massage prostatique [66,68]. Un autre exemple est donné par la détection simultanée dans les urines de l'ARN de PCA3 et de celui du gène de fusion anormal TMPRSS2-ERG [69]. Cet ARNm est mesurable dans les urines comme PCA3 [70]. La sensibilité du test PCA3 dans cette étude est de 62 %. Elle est de 37 % pour la détection de l'ARNm de TMPRSS2-ERG et monte à 73 % lorsque les deux marqueurs sont utilisés conjointement [69]. De la même façon, une étude récente montre l'intérêt de coupler à la mesure urinaire du PCA3 (en l'occurrence par RT-PCR quantitative, sans rapport sur le nombre de copies du PSA) la mesure simultanée d'autres biomarqueurs potentiels du cancer de la prostate [71], comme SPINK1/TATI, GOLPH2 et TMPRSS2-ERG [69].

Les points essentiels à retenir :

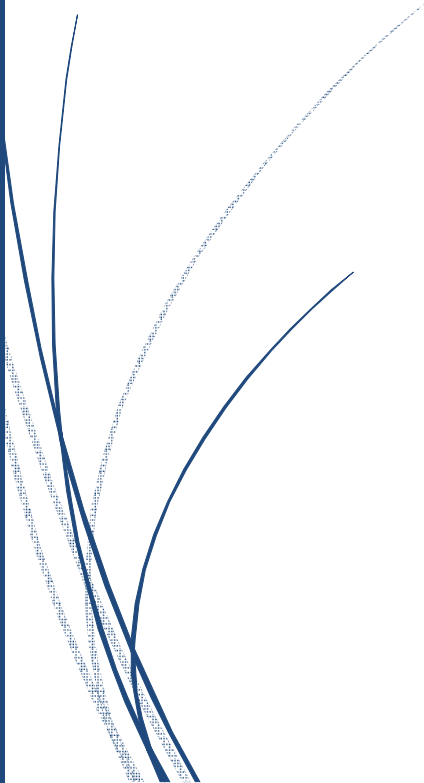
- Le test urinaire PCA3 est fiable, reproductible et facile à réaliser.
- Sa spécificité pour la prédiction du résultat des biopsies prostatiques est supérieure au dosage du PSA et au rapport PSA libre/PSA total.
- Son utilisation après une première série de biopsies négatives peut ainsi aider l'urologue dans la décision de réaliser ou non une deuxième série de biopsies.
- Son coût élevé limite actuellement son utilisation en première intention.

- En plus de cette valeur diagnostique, le score PCA3 pourrait apporter des informations pronostiques, en termes d'agressivité tumorale et de volume tumoral.



**Figure 13 : Réalisation du test PCA3**

*Partie III :*  
*-Bilan morphologique du cancer ,*  
*-classification,*  
*- Traitement du carcinome localisé de la*  
*prostate :*



### **III/ Bilan morphologique du cancer, classification et Traitement du carcinome localisé de la prostate [72] :**

#### **1/Bilan morphologique du cancer de la prostate ;**

(Place de l'imagerie dans le diagnostic) :

##### **a - IRM pelvienne multiparamétrique :**

L'IRM multiparamétrique s'impose comme l'examen d'aide au diagnostic et au pronostic du cancer de la prostate. Son interprétation est dépendante du radiologue et nécessite l'analyse de plusieurs séquences : la séquence T2, la diffusion, la restriction ou l'hypervascularisation.

Actuellement, une IRM multiparamétrique est recommandée selon l'AFU dans les cancers de la prostate de risque intermédiaire et élevé pour évaluer le siège des tumeurs, l'infiltration ou le franchissement de la capsule et l'envahissement des vésicules séminales.

Enfin, l'IRM peut mettre en évidence des adénopathies suspectes pelviennes ou des lésions osseuses des os du pelvis.

La spécificité de cet examen est de l'ordre de 85% comparable à celle de l'échographie endorectale mais sa sensibilité supérieure à 90% dans des mains expérimentées dépasse largement devant l'échographie.

L'extension aux vésicules séminales est identifiée par une diminution de l'hypersignal normal en T2.

##### **b- Scintigraphie osseuse :**

Du fait de la fréquence de la dissémination osseuse, la scintigraphie osseuse aux diphosphonates marqués au technetium-99 est l'examen de choix

pour la détection des métastases osseuses d'origine prostatiques par la présence de foyers d'hyperfixation : son taux de faux-négatifs est de l'ordre de 1%. La positivité de la scintigraphie osseuse précède l'apparition de métastases visibles à la radiographie. Dans l'évaluation, initiale de la maladie, elle est indiquée dans tous les cas de douleurs osseuses, mais également très largement pour les patients dont le taux de PSA est supérieur à 10ng/ml. En dessous de ce taux, les fréquences observées de métastases osseuses sont inférieures à 3%. Sa limite reste sa faible spécificité.

La scintigraphie osseuse doit être réalisée dans le cadre du cancer de la prostate de risque intermédiaire et haut risque de D'Amico.

### **c - PET-Scan à la choline**

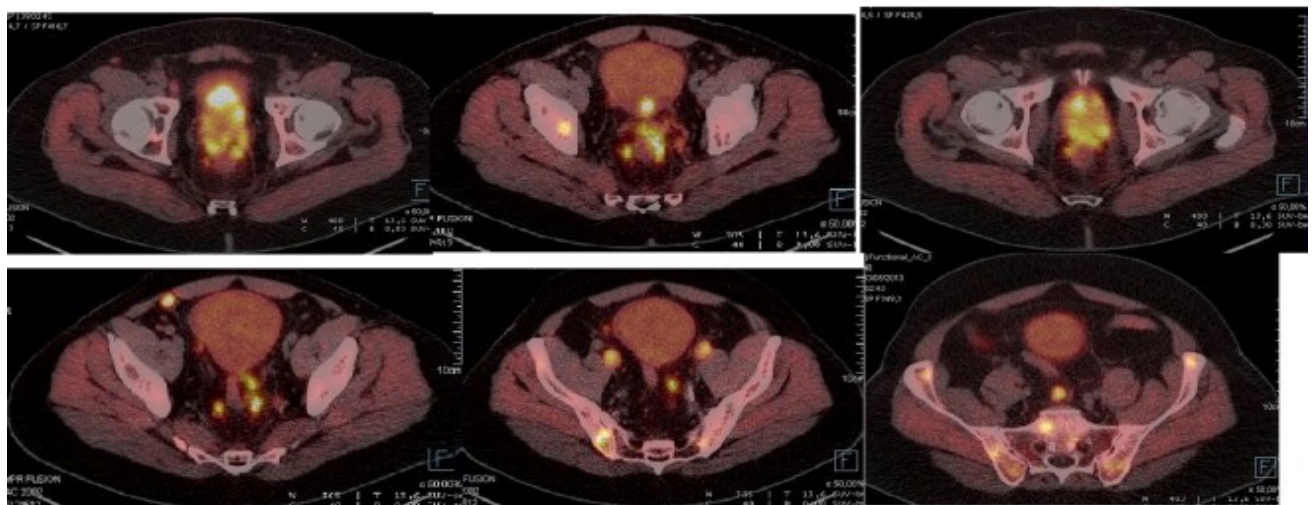
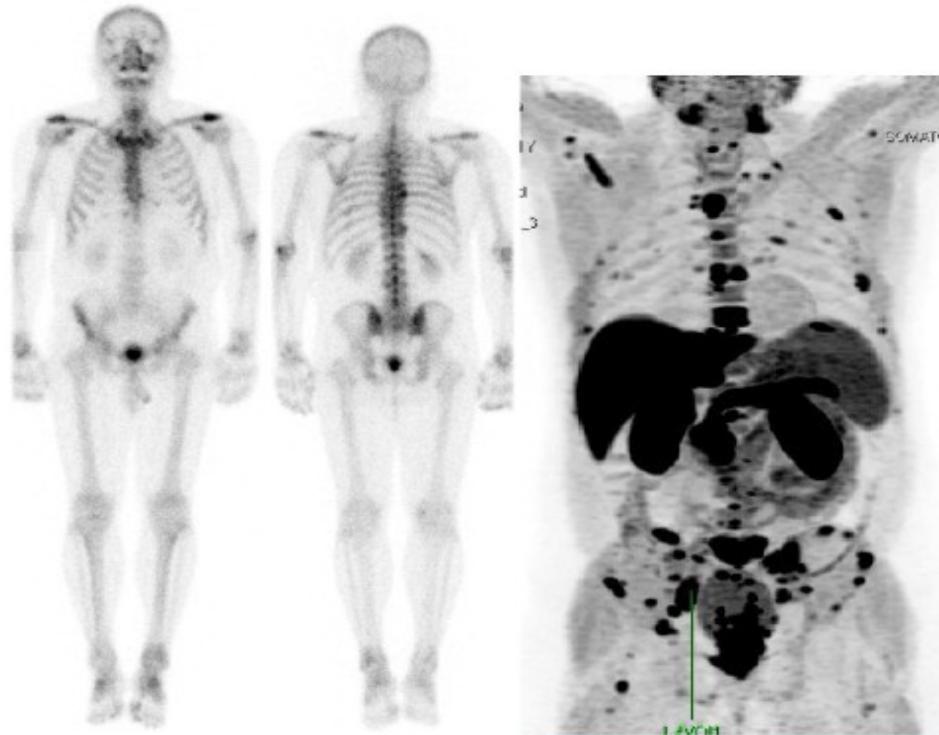
L'indication de la tomoscintigraphie à émission de positons (TEP) à la 18F-Fluorocholine (F-choline) est actuellement retenue dans la recherche de récurrences ou des localisations métastatiques. La technique est d'autant plus sensible et spécifique que le taux de PSA est supérieur à 2 ng/mL en cas de progression biologique après un traitement local.

La recherche du foyer tumoral est déterminée de façon visuelle et complétée par le SUV (standardized uptake value), qui est le rapport entre l'intensité de fixation de la tumeur par l'activité de choline injectée×poids patient ( $SUV = \text{fixation tumeur} / \text{act injectée} \times \text{poids}$ ).

Les études réalisées sur la cartographie prostatique pour l'évaluation tumorale, montrent une bonne corrélation entre la localisation tumorale intra prostatique de la choline et l'analyse de la pièce de prostatectomie lorsque la taille est supérieure à 5mm. En deçà de cette valeur, il y a un risque élevé de

faux négatif. L'intensité de la captation de la choline est indépendante de l'agressivité du cancer et notamment du grade tumoral, du score de Gleason, et du taux de PSA initial. Mais il existe un recouvrement des valeurs de SUV entre le cancer et certaines lésions bénignes, pour des valeurs de SUV modérée (cut off  $\approx 3$ ), responsable de faux positifs . C'est pourquoi, il n'est pas recommandé de réaliser une TEP-choline en première intention pour le diagnostic initial de cancer intra prostatique. En revanche, la TEP-choline présente un intérêt pour guider les biopsies lorsque celles-ci ont été antérieurement négatives. Le foyer intra prostatique le plus fixant correspond au cancer .

Cette imagerie est à l'étude dans le cadre du bilan d'extension des tumeurs à haut risque (sa sensibilité pour la détection d'une atteinte ganglionnaire n'est que de 50 %, mais sa spécificité est de 95 %) et chez les patients présentant une récurrence après un traitement local.



**Figure 14: Patient de 58ans ; biopsie : score 7 bilatéral ; PSA=8,5ng/mL ; T3 clinique ; bilan pré-thérapeutique. IRM : T3b en+ADP iliaques externes+atteinte de L5 ; scintigraphie osseuse normale ; TEP-choline : infiltration péri-rectale et extension dans le dôme vésical, multiples adénopathies iliaques et de la graisse para rectale paravésicale et présacrée. Multiples localisations osseuses.**

#### **d - Échographie endorectale :**

L'échographie de la prostate n'a pas sa place dans le bilan diagnostique du cancer de la prostate. Sa seule utilisation dans le cancer de la prostate est le guidage des biopsies. Elle permet par ailleurs de calculer précisément le volume prostatique et de calculer la densité du PSA.

#### **e - TDM abdomino-pelvienne**

La sensibilité de l'examen est relativement faible pour l'envahissement ganglionnaire.

Inutile dans les stades à faible risque, un scanner peut être demandé dans les risques intermédiaires et est recommandé dans le cadre du cancer de la prostate de haut risque de D'Amico.

### **2/Classification TNM – grade histopronostique :**

#### **a - Histologie du cancer de la prostate : score de Gleason :**

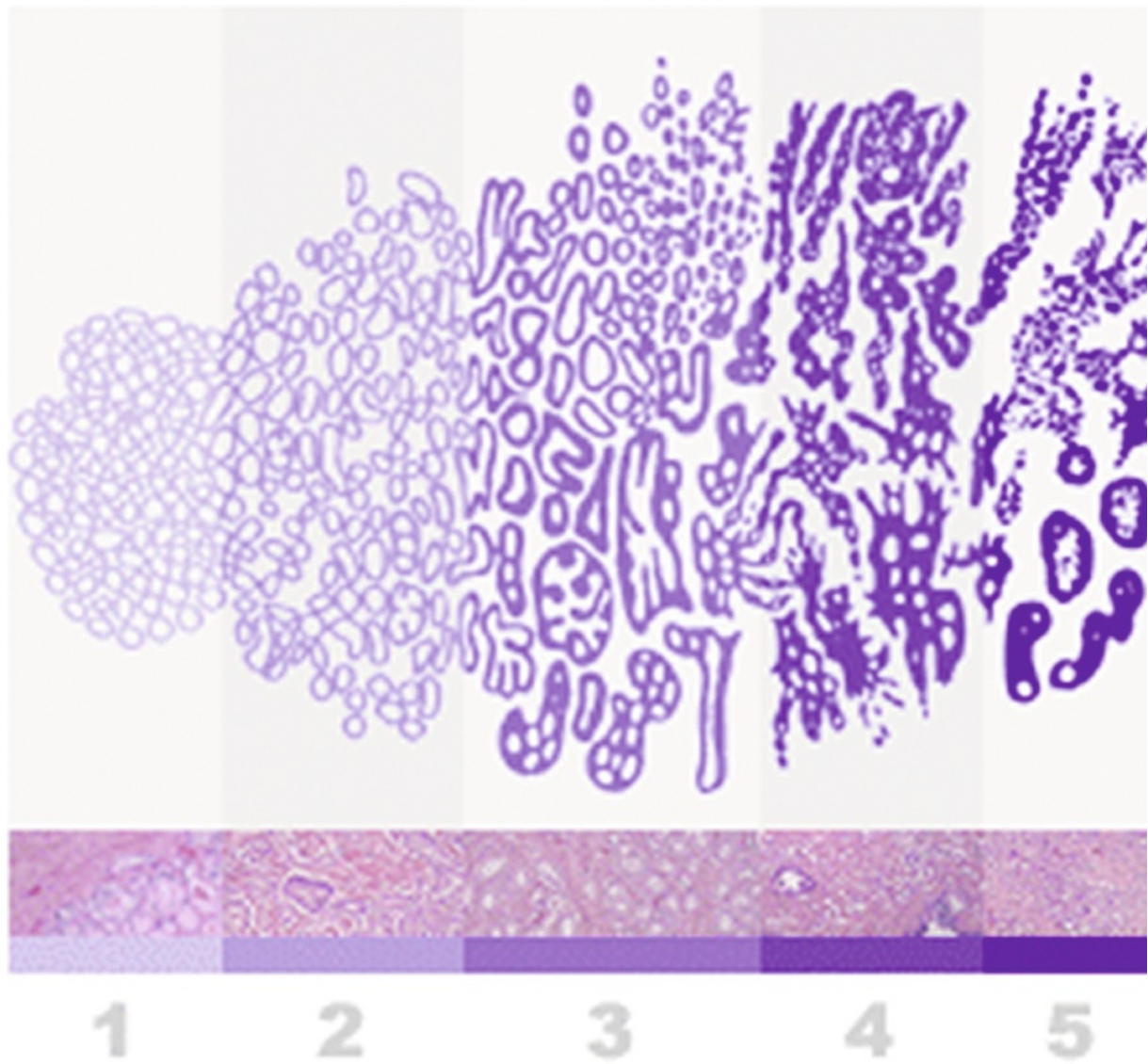
La forme histologique est l'adénocarcinome qui se développe préférentiellement dans la partie périphérique de la prostate par opposition à la zone de transition où se développe l'hyperplasie bénigne.

Les autres formes histologiques sont le carcinome neuroendocrine (très rare) et le sarcome (exceptionnel).

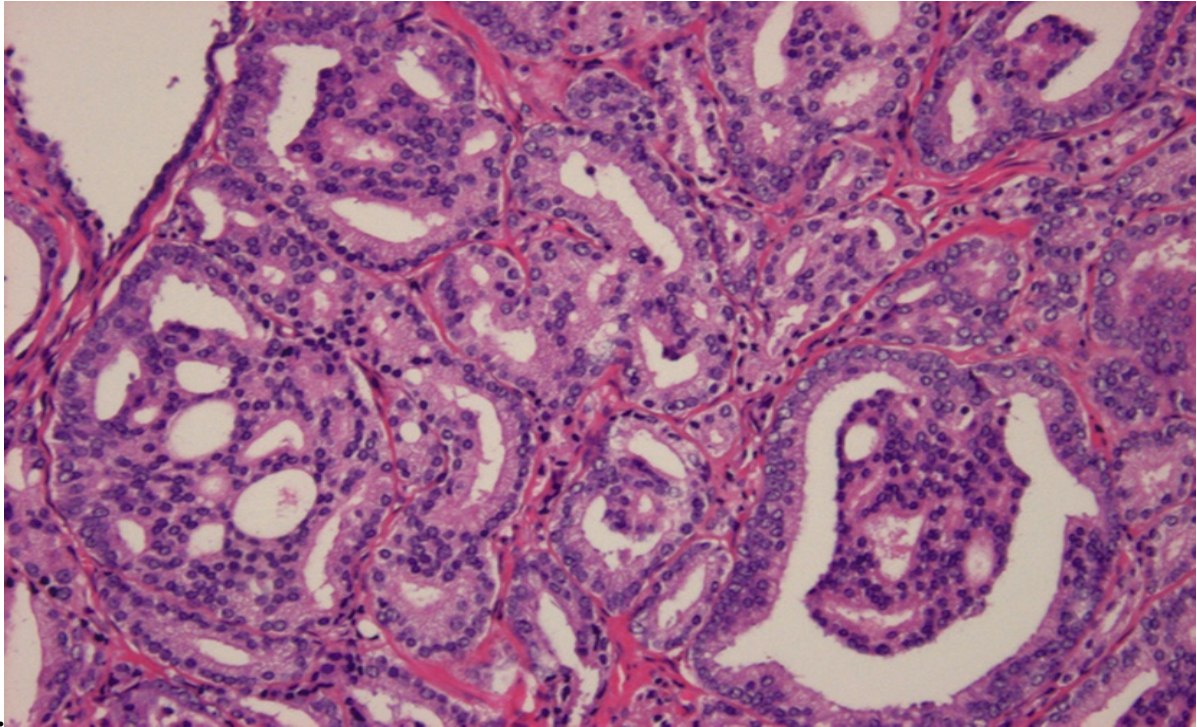
Le score de gleason est un score histopronostique caractérisant le degré de différenciation de la tumeur, et un facteur pronostique essentiel dans la prise en charge du cancer de la prostate. Il coexiste en fait au sein de la glande prostatique plusieurs foyers tumoraux d'évolution différente et à des stades de

différenciation pouvant être différents (fig. 16.3, 16.4 et 16.5). Le score de Gleason est obtenu en additionnant les deux grades histologiques allant de 1 à 5, des cancers les plus représentés. Un consensus parmi les anatomopathologistes a été établi pour déterminer que sur des biopsies, ce score devait être quantifié de 6 à 10.

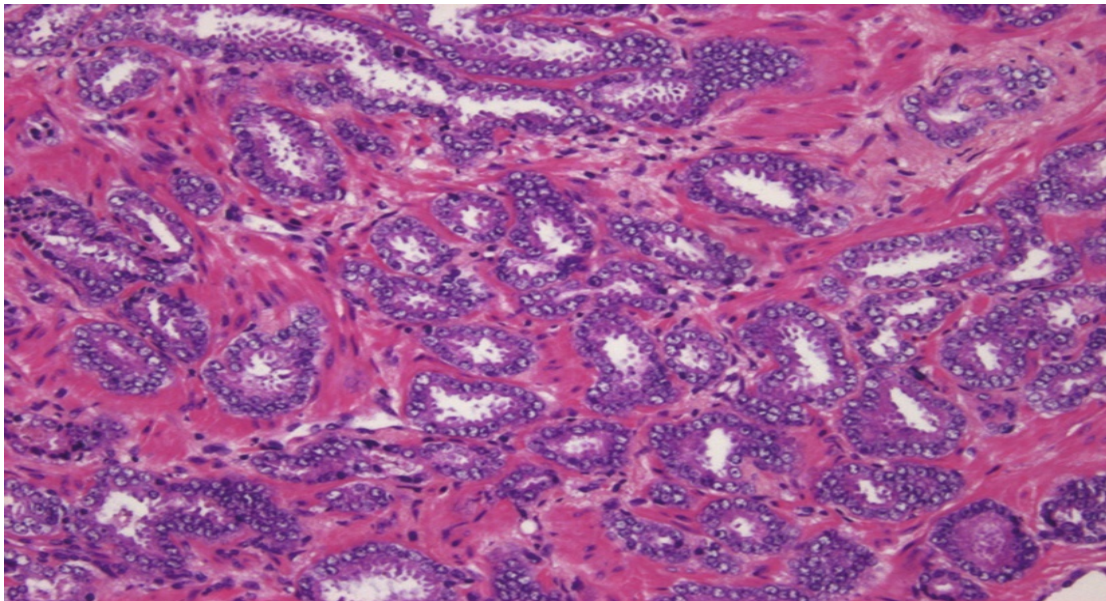
- Score de 6 : cancer de la prostate bien différencié et de bon pronostic.
- Score de 7 : cancer de la prostate moyennement différencié pouvant se reclasser en deux formes les 3 + 4 et les 4 + 3 ayant une agressivité différente. Le 3 + 4 étant moins agressif qu'un 4 + 3.
- Score de 8 à 10 : cancer de la prostate peu différencié, de mauvais pronostic.



**Figure 15: Aspect de glande prostatique selon sa différenciation.**



**Figure 16: Score de Gleason 8 (4 + 4)**



**Figure 17: Score de Gleason 6 (3 + 3).**

**b - Classification TNM de 2010 :**

## **b-1 - Classification clinique :**

- T : Tumeur primitive
  - T0 : Absence de tumeur
  - T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie
    - T1a < 5 % du tissu réséqué\* et score de Gleason 6
    - T1b > 5 % du tissu réséqué\* et/ou score de Gleason 7
    - T1c : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies
  - T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
    - T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
    - T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
    - T2c : Atteinte des deux lobes
  - T3 : Extension au-delà de la capsule
    - T3a : Extension extra-capsulaire
    - T3b : Extension aux vésicules séminales
  - T4 : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée
- N : Ganglions régionaux
  - Nx : ganglions régionaux non évalués
  - N0 : Absence de métastase ganglionnaire
  - N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)
  - N1mi : Métastase ganglionnaire < 0,2 cm

- M : Métastases à distance
  - M0 : Absence de métastases à distance
  - M1 : Métastases à distance
    - M1a : Ganglions non régionaux
    - M1b : Os
    - M1c : Autres sites

\* Ces deux stades concernent les hommes qui ont bénéficié d'une résection de la prostate par les voies naturelles.

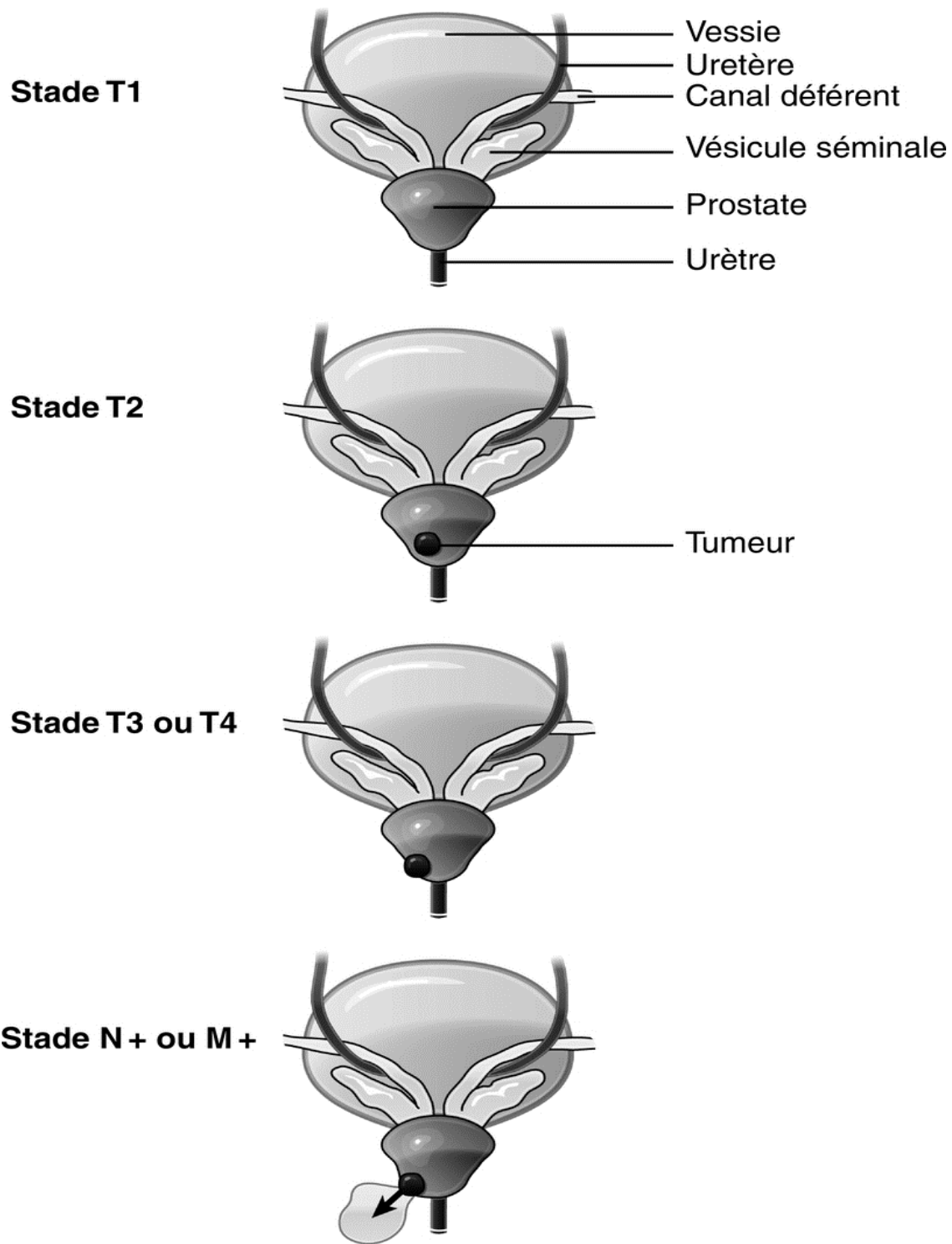


Figure 18: Stades cliniques.

**b-2 - Classification anatomopathologique (pTNM) :**

- pT0 : Absence de tumeur identifiée après prostatectomie
- pT2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
  - pT2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
  - pT2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
  - pT2c : Atteinte des deux lobes
- pT3 : Extension au-delà de la capsule
  - T3a : Extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale incluant le col vésical
  - T3b : Extension aux vésicules séminales (uni- ou bilatérale)
- T4 : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral externe, rectum, muscles releveurs de l'anus, paroi pelvienne).

### **b-3 - R : reliquat tumoral postopératoire :**

L'absence ou la présence d'un reliquat tumoral après prostatectomie totale (marges chirurgicales) est décrite dans la classification UICC (Union internationale contre le cancer) à l'aide du symbole R. Les marges après prostatectomie sont codées comme suit :

- Rx : non évalué
- R0 : Absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- R1 : Reliquat microscopique (focal ou étendu à préciser). Il est alors précisé sur le compte rendu anatomopathologique la longueur de la marge, ce qui est un critère pronostique reconnu

- R2 : reliquat macroscopique.

### **c - Classification de D'Amico :**

Afin de mieux guider la prise en charge, D'Amico a proposé de classer les cancers en trois groupes en fonction de leur risque de progression :

#### Classification de D'Amico

- Risque faible : PSA < 10 ng/mL et score de Gleason  $\leq 6$  et stade clinique T1c ou T2a.
- Risque intermédiaire : PSA compris entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade T2b.
- Risque élevé : PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason  $\geq 8$  ou stade clinique T2c.

### **3/Traitement du carcinome localisé de la prostate :**

La décision d'un traitement ou d'une prise en charge du cancer de la prostate passe obligatoirement par une discussion au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire réunissant urologues, oncologues, radiothérapeutes, radiologues, anatomopathologistes et oncogériatres.

\*Les options thérapeutiques :

#### **a/ Surveillance active :**

Le principe est basé sur le fait que beaucoup de cancers de la prostate de score de Gleason 6 ou de faible risque de progression selon D'Amico ne vont pas progresser ou évoluer très lentement. L'indication de la surveillance active est donc un cancer de la prostate cliniquement localisé et à faible risque de progression pour des patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans.

Bien que les définitions ne soient pas consensuelles dans la littérature, il semble que les meilleurs candidats à cette approche soient les suivants;

Surveillance active pour :

- Patients du groupe à faible risque D'Amico (PSA<10ng/MI et Gleason  $\leq 6$  et cT2a).
- une à trois carottes biopsiques positives maximum sur au moins dix prélèvements.
- longueur tumorale faible sur le prélèvement.

Il s'agit d'une surveillance active nécessitant un suivi par PSA tous les 6 mois et des biopsies régulières. Le critère d'arrêt de la surveillance est un temps rapide de doublement du PSA ou l'apparition de cancer de grade de Gleason 4 ou 5 sur les biopsies répétées. Il peut être souhaité par le patient à tout moment.

#### **b/ La prostatectomie radicale :**

La première PR pour cancer a été réalisé par voie périnéale en 1902. En 1945, Millin décrivait la voie d'abord rétropubienne de la prostate. Ce n'est qu'en 1983, soit 38 ans après, que walsh a défini de manière beaucoup plus précise et reproductible les bases de cette chirurgie qui était restée jusqu'alors confidentielle et à très haut risque hémorragique. Sa technique reposait sur étude anatomique précise du sphincter urétral et des bandelettes vasculo-nerveuses où cheminent les nerfs érecteurs, expliquant leur rapport avec la prostate et l'urètre et la manière de les préserver.

Elle comporte :

- l'exérèse complète de la prostate et des vésicules séminales ;

- l'anastomose vésico-urétrale.

Un curage ilio-obturateur bilatéral doit être associé à la prostatectomie pour les patients dans les groupes à risque intermédiaire et élevé de D'Amico. Il est optionnel pour les patients de faible risque du fait de la rareté de l'envahissement ganglionnaire à ce stade.

Il existe plusieurs voies d'abord chirurgicales : voie ouverte rétropubienne, périnéale, laparoscopique ou laparoscopique assistée par robot (fig2). Aucune voie d'abord n'a fait preuve d'une supériorité par rapport à une autre en termes de contrôle carcinologique.

Les effets secondaires de la chirurgie sont :

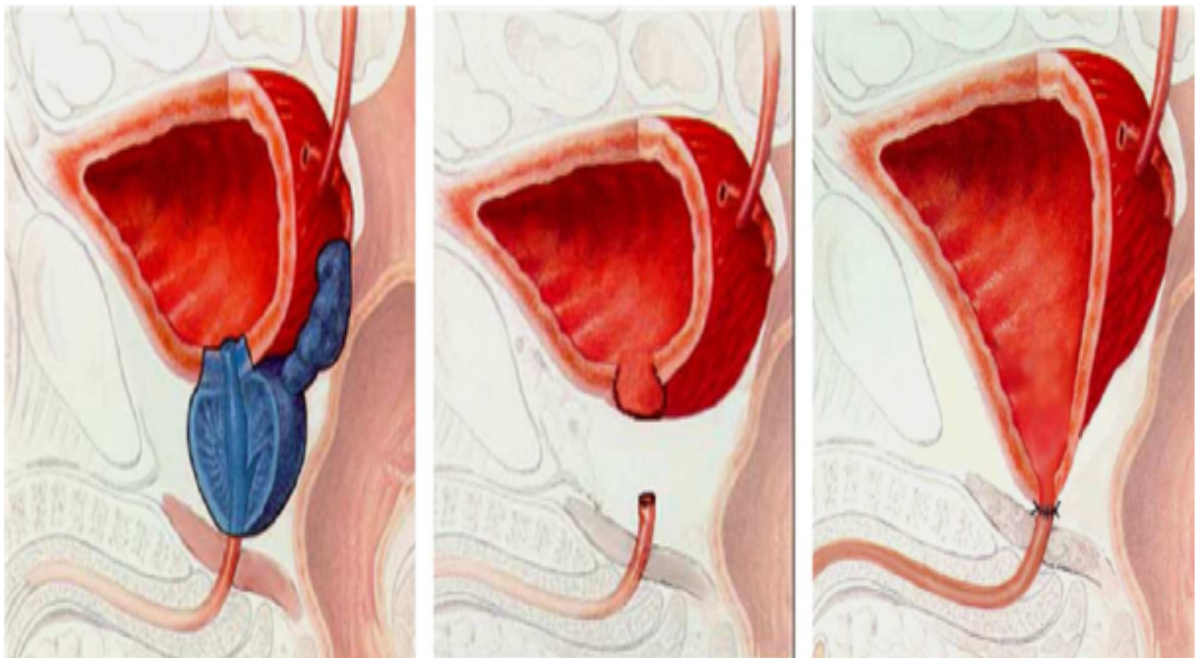
- incontinence urinaire : La plus importante des complications tardives fréquente après l'intervention chirurgicale, de degré variable < 25% légère à totale. Elle régresse dans la majorité des cas dans les semaines ou les mois qui suivent ;
- dysfonction érectile : la récupération de l'érection après intervention chirurgicale dépend de la qualité des érections avant l'intervention, de la motivation du patient et de la conservation des bandelettes neurovasculaires qui ne peut être proposée qu'en cas de cancer ne semblant pas franchir la capsule (en moyenne 50 à 60% d'impuissance).
- infertilité et anéjaculation : elles sont constantes après cette intervention chirurgicale ;
- sténose de l'anastomose vésico-urétrale : rare, rapportée dans la littérature à 1 %.

- Il convient d'ajouter les risques liés à l'anesthésie, de saignement, de transfusion, d'infection et de lésions des organes avoisinants (exceptionnelles).

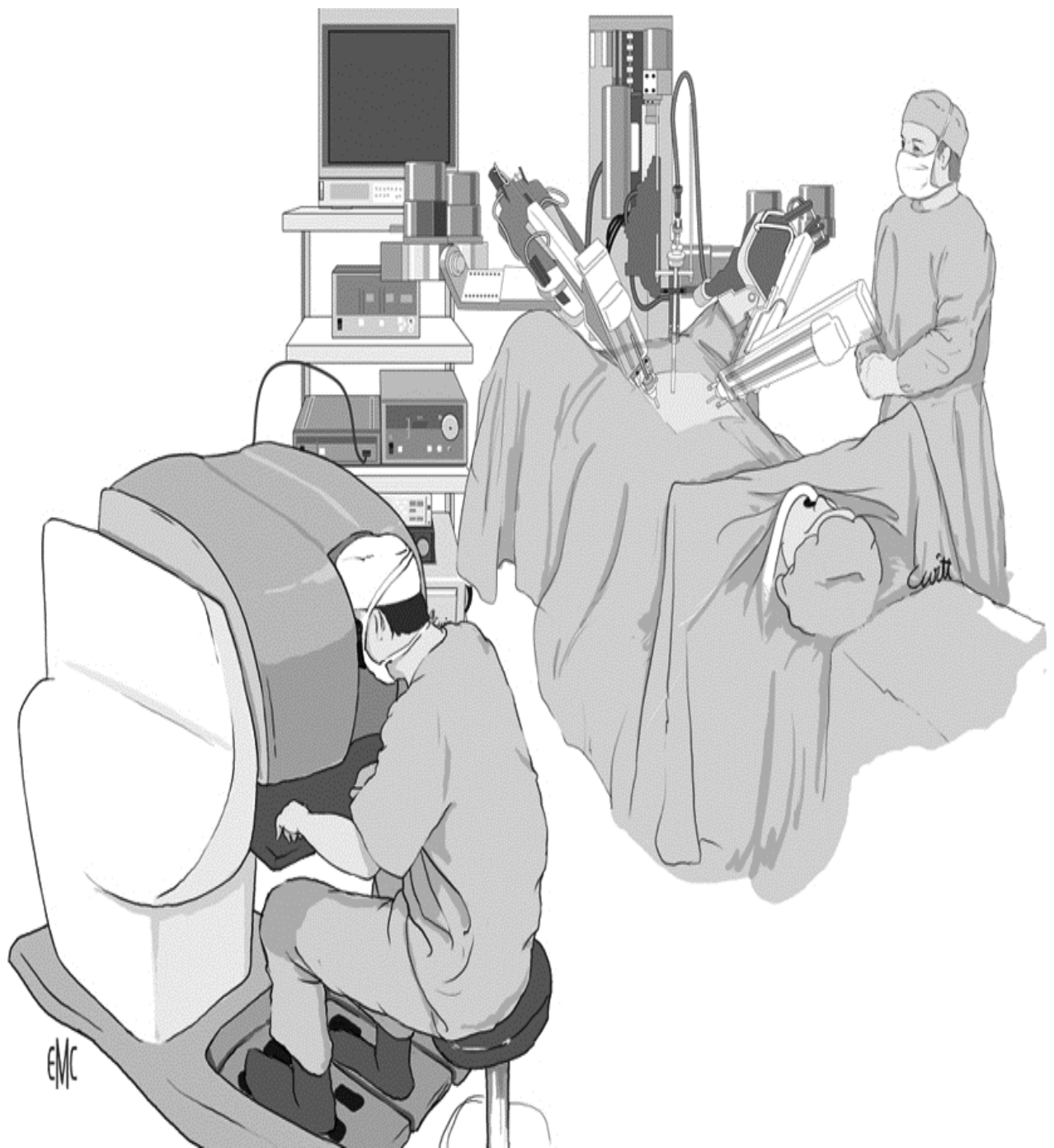
-La mortalité est quasi nulle (<1%).

#### Recommandations de l'AFU

Le curage ganglionnaire étendu doit être effectué en cas de risque intermédiaire ou élevé si le choix du traitement est la prostatectomie totale.



**Figure 19: Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale.**



**Figure 20 : Intervention par chirurgie robot-assistée.**

## **c/La radiothérapie :**

### **\*La radiothérapie externe**

La radiothérapie consiste en l'irradiation guidée par l'image de la loge prostatique par une dose de 76–78 Gy. Il s'agit aussi d'un traitement curateur. Elle est aujourd'hui utilisée selon une technique conformationnelle tridimensionnelle, et a pour but de diminuer les effets secondaires liés à l'irradiation des organes adjacents.

Elle peut être utilisée en première ligne (à visée curative) ou bien en post opératoire soit à titre adjuvant soit lors d'une récurrence locale diagnostiquée (elle est dite radiothérapie de rattrapage).

La toxicité aigüe, constante, est principalement urinaire avec une pollakiurie et une dysurie, une rectite et une diarrhée. Cette toxicité chez certains malades est réversible en quelques semaines après la fin du traitement. Les complications tardives surviennent après plusieurs mois. Il s'agit de diarrhées (5 à 10%) pouvant nécessiter un traitement local, de sténose urétrale (moins de 5% des cas) d'hématurie ou de pollakiurie avec une vessie de petit volume (moins de 5% des cas).

La mortalité est nulle et l'incontinence est peu fréquente par rapport à la PRR < 12%.

Dans 40% à 60% des cas on voit s'installer une dysfonction érectile au bout de quelques années.

L'amélioration des logiciels et des dispositifs biophysiques a permis récemment d'augmenter l'efficacité carcinologique et de réduire les effets secondaires de la radiothérapie.

Son indication est réservée à des formes de bon pronostic (T <2b, Gleason < 6, PSA <10ng/ml, avec un volume prostatique de moins de 50cm<sup>3</sup>).

Les effets secondaires sont retardés de quelques semaines, à type de difficultés mictionnelles et de douleurs pelviennes. Les risques d'incontinence sont très faibles <11% et seulement 20 à 28% des patients présentent une DE séquellaire dans les années qui suivent le traitement.

Les contre-indications regroupent les antécédents d'irradiation pelvienne antérieure ou de maladie inflammatoire rectale.

La radiothérapie peut être associée à une hormonothérapie de courte durée (de 6 mois) pour les cancers à risque intermédiaire ou de longue durée (de 3 ans) pour les cancers à haut risque de progression.

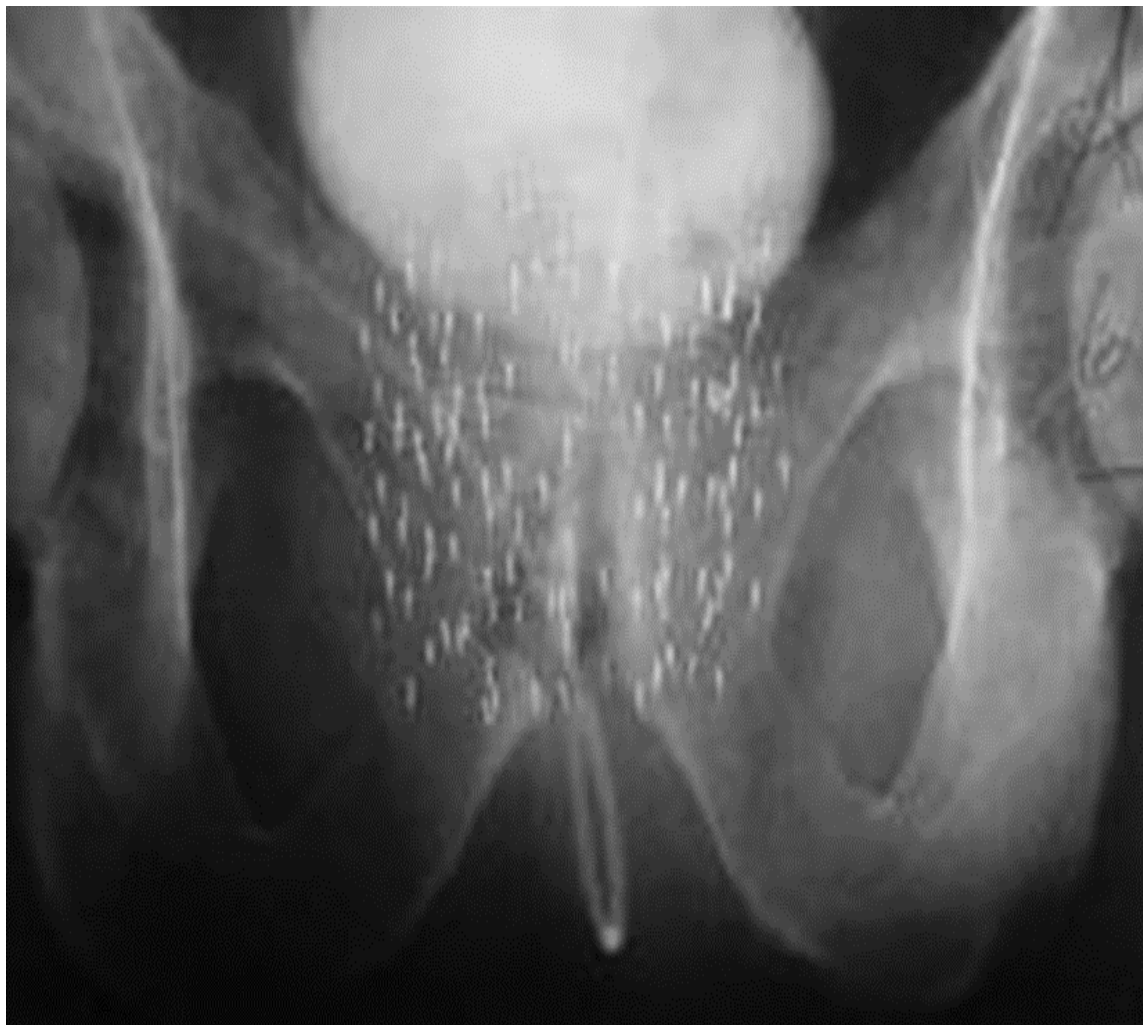
\*La curiethérapie :

La curiethérapie interstitielle de la prostate consiste en la mise en place de radioéléments dans la prostate par voie transpérinéale sous contrôle échographique (sonde endorectale) et sous anesthésie générale (fig3). Le plus souvent, il s'agit de l'implantation de grains d'iode-125.

L'indication à ce jour de la curiethérapie est essentiellement pour les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé et de faibles risque de D'Amico ayant une espérance de vie de plus de 10 ans.

Elle n'est pas indiquée pour les patients dont le volume de prostate est volumineux (> 50 mL), ou ayant un lobe médian, ou ayant un antécédent de résection endoscopique de prostate, ou ayant des troubles urinaires du bas appareil.

Les risques sont les mêmes que ceux de l'irradiation externe, mais le risque de trouble érectile est bien inférieur, ce qui explique le développement de cette technique.



**Figure 21: Aspect post-curiethérapie.**

#### **d/ Ultrasons focalisés (ou HIFU) :**

Il s'agit d'un traitement en cours d'évaluation. Il a pour finalité de détruire par ultrasons focalisés le tissu prostatique. Il est réalisé sous anesthésie générale et associé à une résection prostatique.

Les indications sont essentiellement la récurrence tumorale après radiothérapie. Les patients avec un cancer localisé ayant des contre-indications à la radiothérapie et/ou refusant la chirurgie peuvent se voir proposer ce traitement (en cours d'évaluation).

Les risques sont les risques liés à l'anesthésie, de transfusion, d'infection, de sténose, de fistule uréthro-rectale ou prostatorectale, d'incontinence et de troubles de l'érection.

#### **e/ Cryothérapie :**

Elle repose sur la destruction des cellules cancéreuses par la congélation des tissus.

La cryothérapie a pour seule indication la récurrence locale après radiothérapie. Très peu de centres en France l'utilisent. Les risques propres sont les sténoses, l'incontinence, les troubles de l'érection et la récurrence.

#### **f/Photothérapie dynamique :**

Il s'agit d'une nouvelle option thérapeutique pour l'instant uniquement à la phase d'essai clinique et qui ne peut donc pas être proposée en dehors d'essais thérapeutiques. Le principe est de sensibiliser ponctuellement les cellules de l'organisme du patient à la lumière et d'éclairer, à l'aide de lasers, la prostate du patient, sous anesthésie générale. Elle serait réservée aux tumeurs les moins

agressives et aurait un risque d'effet secondaire plus favorable que les autres options thérapeutiques.

### **g/L'hormonothérapie ou Suppression androgénique :**

La découverte de l'hormonosensibilité de la glande prostate et du cancer de la prostate est due à Charles Huggins ayant reçu le prix Nobel pour ces travaux. La glande prostatique et le cancer de la prostate sont liés à la présence de testostérone, et l'absence de cette dernière entraîne une apoptose massive des cellules. Dans le cas des cellules tumorales, un contingent est capable de survivre et de se développer en l'absence d'androgènes et va être responsable de l'évolution péjorative.

Le blocage androgénique a pour but la suppression de l'effet des androgènes par suppression de leur production, associée ou non à un blocage des récepteurs périphériques aux androgènes. Son efficacité vaut pendant la période transitoire pouvant aller de quelques mois à plusieurs années. En moyenne chez le patient métastatique, l'efficacité est de 3 ans. Elle est donc palliative.

La suppression androgénique par agoniste ou antagoniste de la LH-RH a pour but d'obtenir un taux de castration avec une testostéronémie inférieure à 0,5ng/mL.

La suppression androgénique peut être :

- chirurgicale par la réalisation d'une pulpectomie bilatérale. Elle est alors définitive ;
- ou médicale (hormonothérapie).

L'hormonothérapie médicale utilise les approches suivantes :

- les agonistes de la LH-RH : ces traitements ont pour but de saturer la voie de la LH-RH aboutissant progressivement à l'arrêt de production de la testostérone. Il existe un effet rebond à l'induction du traitement entraînant une élévation brutale de la testostéronémie avant son effondrement : cet effet est dit « flare up » nécessitant une co-prescription d'un antiandrogène pendant au moins 1 mois. Les molécules sont la triptoréline (Décapeptyl<sup>®</sup>), l'acétate de leuproréline (Eligard<sup>®</sup>, Enantone<sup>®</sup>) et l'acétate de goséréline (Zoladex<sup>®</sup>) ;
- l'antagoniste de la LH-RH : ce traitement bloque directement la voie de la LH-RH aboutissant à l'effondrement de la testostéronémie aussi rapidement qu'une castration chirurgicale (dégarelix [Firmagon<sup>®</sup>]). Il n'y a pas de risque de flare up ;
- les antiandrogènes stéroïdiens ou non stéroïdiens : leur objectif est de bloquer le récepteur des androgènes directement et ils sont parfois associés à une inhibition centrale pour les antiandrogènes stéroïdiens.  
Ex. :
  - antiandrogènes stéroïdiens : acétate de cyprotérone (Androcur<sup>®</sup>),
  - antiandrogènes non stéroïdiens : bicatulamide (Casodex<sup>®</sup>), nicutamide (Anandron<sup>®</sup>).

Les traitements sont prescrits en continu ou de façon intermittente.

Les effets secondaires sont nombreux, majoritairement liés à la baisse de la testostérone :

- sexuel : chute de la libido, dysfonction érectile ;

- bouffées de chaleur ;
- gynécomastie ;
- généraux : ostéoporose, majoration du diabète, du taux de cholestérol ou de l'hypertension artérielle, prise de poids ou obésité, cardiopathie et/ou maladie dégénérative neurologique (induction d'un syndrome métabolique) ;
- plus spécifique en fonction des traitements : cytolyse hépatique, fibrose pulmonaire.

Classiquement, une monothérapie par agoniste (associée à un antiandrogène en cas de cancer métastatique 10 jours avant et 1 mois après) ou antagoniste est prescrite en première ligne.

Cette hormonosensibilité ne dure cependant qu'un temps. On parle alors de cancer de la prostate en phase de résistance à la castration qui se définit selon plusieurs critères selon les recommandations de l'AFU :

- testostéronémie à des taux de castration ( $< 50$  ng/dL ou  $1,7$  nmol/L) ;
- trois augmentations de PSA à 2 semaines d'intervalle ;
- retrait de l'antiandrogène depuis  $> 4-6$  semaines ;
- progression clinique (apparition de douleur osseuse) ou radiologique (en scintigraphie osseuse ou scanner abdomino-pelvien).

#### **h/ Le suivi thérapeutique et surveillance :**

Après un traitement à visée curative, la surveillance du patient est indispensable afin d'évaluer l'efficacité du traitement (résultats carcinologiques et fonctionnelles) et sa toxicité. Après une prostatectomie ou une irradiation, la

récidive tumorale peut se traduire par une élévation du PSA, une anomalie locale (au TR) ou une évolution métastatique (clinique, biologique ou morphologique). En conséquence, la surveillance repose sur :

-L'examen clinique et le toucher rectal :

Recherche de signes d'extension locale ou générale; Le toucher rectal sera bi-annuel à la recherche d'une anomalie pelvienne, péri cicatricielle ou d'une modification de volume et de consistance de la prostate après irradiation.

-La biologie : Le dosage du PSA sera systématique et doit être inférieur à 0,2 ng/mL après chirurgie, ou inférieur au PSA nadir (PSA le plus bas observé après radiothérapie) + 2 ng/mL après curiethérapie ou radiothérapie, ou avoir un taux le plus bas possible et stable sous les autres modalités thérapeutiques.

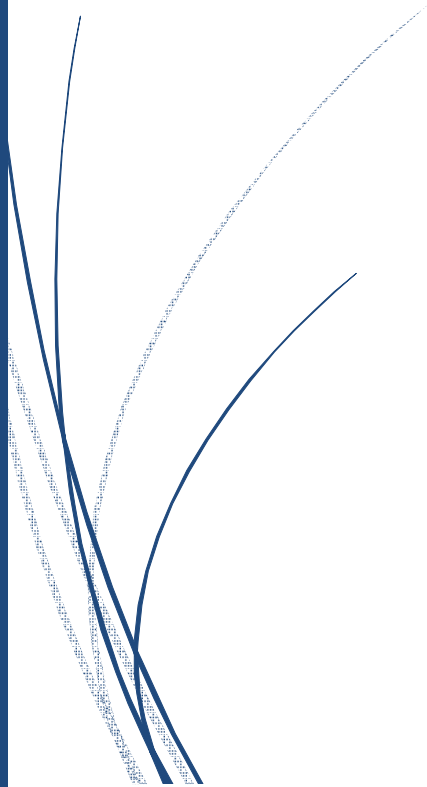
Ce dosage sera fait selon le calendrier suivant ;

Le premier dosage sera effectué 2 à 3 mois après la prostatectomie il sera trimestriel pendant les 2 premières années, semestriel pendant les 5 années suivantes puis annuel si le taux reste indétectable.

Si le patient est sous traitement antihormonal, la testostéronémie doit être < à 0,5 ng/mL.



*Partie IV : Matériels Et Méthodes*  
*– Résultats*



## **1/ Matériels Et Méthodes :**

### Population :

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur les dossiers des patients suivis entre 2011 et 2017 au service d'urologie de l'Hôpital militaire et d'Instruction Mohamed V (H.M.I.M.V) de rabat.

### Critères d'inclusion et Méthodes :

Nous avons dosé deux fois le score PCA3 sur des patients candidats à une première série de biopsies de prostate. Après consentement éclairé, un premier dosage urinaire du score PCA3 a été réalisé dans les conditions recommandées, c'est-à-dire sur le premier jet urinaire après un toucher prostatique appuyé, déprimant la prostate sur 1cm, avec trois passages par lobe. Les patients étaient ensuite programmés pour une première série de biopsies de prostate après antibioprophylaxie selon le protocole du service et anesthésie locale sous-capsulaire. Un nouveau dosage du score PCA3 était ensuite réalisé sur le premier jet urinaire de la première miction une à deux heures après la biopsie. Les analyses ont été centralisées et faites par le même biologiste utilisant le test ProgenSA<sup>TM</sup>PCA3, Gen-probe.

### Statistiques :

Les résultats pré-post biopsie ont été comparés par un test des signes (sign-test, non paramétrique pour séries appariées). Un seuil de significativité à  $p < 0,05$  a été retenu.

## 2/ Résultats :

Un total de 45 patients a été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 67,3 ans (50–76 ans), avec un PSA moyen à l'inclusion à 6,6 ng/mL (médiane 5,7), et un taux de PSA libre de 15,8 % (médiane 15,5) pour 30 de ces patients. Le volume prostatique moyen était de 43,6mL. 21 patients avaient des troubles urinaires du bas appareil en rapport avec une HBP. En moyenne, 12,3 carottes ont été prélevées par biopsie (12–19). L'indication des biopsies a été posée pour un toucher rectal suspect dans 24 cas (tableau 3). Ces biopsies ont permis de diagnostiquer 18 cancers de prostate T1c (n=6) ou T2 (n=12), bilatéral dans 6 cas, Gleason 3+3 ou 3+4. Il y a eu un délai moyen de 14 jours entre le premier dosage du PCA3 et la biopsie. Le second dosage a été réalisé entre cinq minutes et deux heures après la biopsie sur le premier jet d'urines de la première miction. Tous les patients avaient une hématurie minime à modérée. L'échantillon était immédiatement mélangé au produit de conservation-stabilisation et conservé au réfrigérateur jusqu'au dosage fait dans la semaine qui suivait le prélèvement.

**Tableau 3 : Population.**

Âge moyen (extrêmes) (n = 45)	67,3 ans (50,9–76)
PSA moyen pré-biopsies (médiane) (n = 45)	6,6 ng/ml (5,7)
PSA moyen libre/total (médiane) (n = 30)	15,8 % (15,5 %)
Volume prostatique moyen (médiane) (n = 45)	43,6 cm <sup>3</sup> (38)
Troubles urinaires du bas appareil (n = 45)	21 patients (46 %)
TR suspect : (n = 45)	24 patients (53 %)

Le score médian du PCA3 pré-biopsies était de 36 (9 à 287). En post-biopsies, il était de 27 (5–287), sans différence significative entre les deux échantillons ( $p > 0,05$ ). La variation médiane entre les deux cas était de  $-18\%$  (tableau 4). Pour les 18 patients ayant un cancer de prostate, les scores moyens (médians) du PCA3 avant et après biopsies étaient respectivement de 51,5 (60,8) et 44,5 (54,8), sans différence significative ( $p > 0,05$ ) entre les deux dosages. La variation médiane avant et après biopsie était de  $-1,5\%$  (Tableau 4).

**Tableau 4 : Résultats observés chez les 75 patients de l'étude.**

Médiane de carottes prélevées par biopsie (moyenne)	12 (12,5)
Nombre de biopsies avec cancer de prostate (%)	18(40 %)
Médiane du score PCA3 pré-biopsies : (extrêmes)	36 (9–287)
Médiane du score PCA3 post-biopsies : (extrêmes)	27 (5–287)
Médiane de la variation du score PCA3 pré- et post-biopsies	$-18\%*$
Médiane du score PCA3 pré-biopsies en cas de cancer (moyenne) ; n = 18	51,5 (60,8)
Médiane du score PCA3 post-biopsies en cas de cancer (moyenne) ; n = 18	44,5 (54,8)
Médiane de la variation du score PCA3 pré- et post-biopsies en cas de cancer ; n = 18	$-1,5\%*$

\* $p > 0,05$ .

Un seuil de 35 a été défini pour différencier, avec le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité, les sujets normaux ou ayant une HBP de la prostate des sujets atteints d'un cancer de la prostate [fig1].

Le score de PCA3 est représenté sur une échelle de continuum de risque, plus le score de PCA3 est élevé, plus la probabilité que la biopsie prostatique soit positive est forte.

En considérant le seuil généralement admis de 35 pour stratifier le risque de BP positives en fonction de la sensibilité et de la spécificité du test, deux patients ont changé de groupe entre les deux dosages. L'un est passé d'un score PCA3 de 51 à 31, avec des biopsies toutes négatives ; l'autre est passé de 36 à 27 et avait un cancer de prostate de bas risque selon la classification de D'Amico, avec un PSA à 5,6.

Les dosages pré- et post-biopsies sont reportés sur la [Fig2].

## Score PCA3

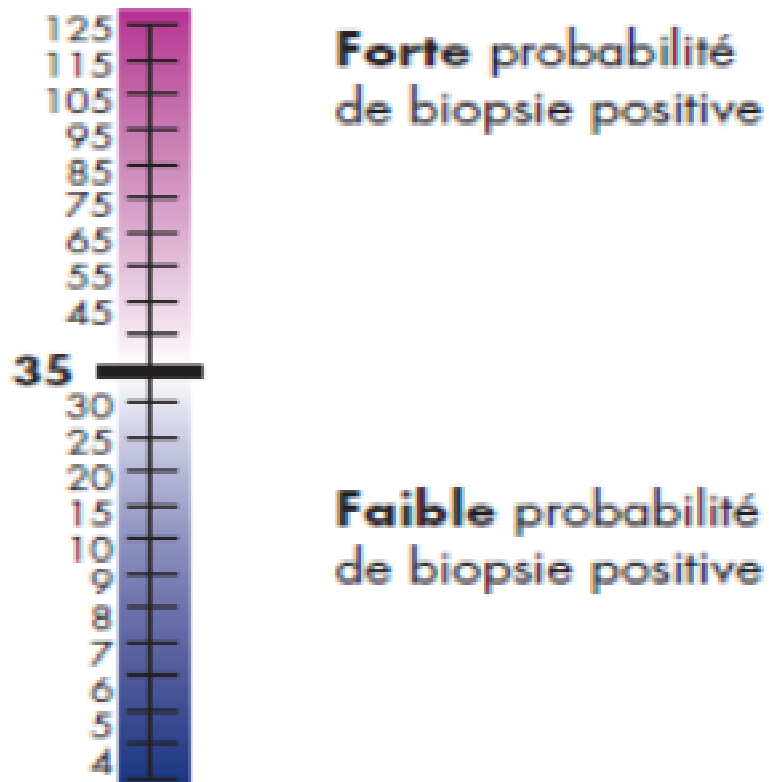


Figure 22 : interprétation du résultat selon le seuil 35.

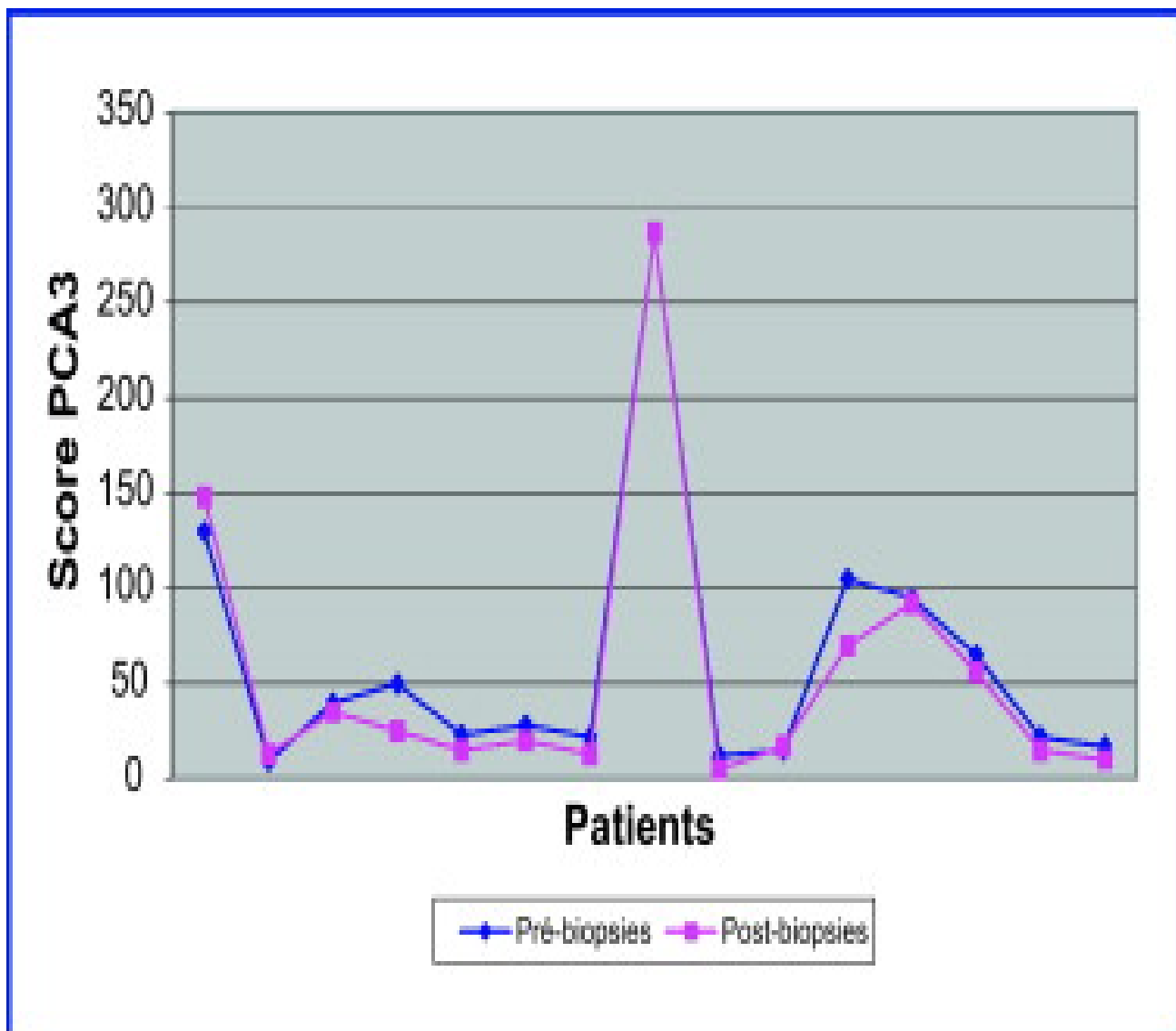
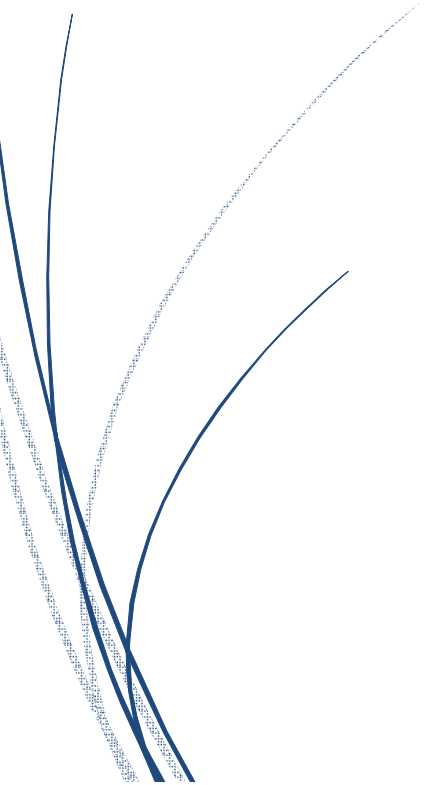


Figure 23 : Score PCA3 pré- et post-biopsies de prostate.



## *Partie V : Discussion*



## **VI/ Discussion :**

L'incorporation du PCA3 dans la réflexion diagnostique et thérapeutique de l'urologue s'est faite via des étapes prouvant sa pertinence comparée au PSA, nous allons exposer ces événements successivement.

### **1/PCA3 OU DD3 : Découverte et historique :**

Le gène a été initialement trouvé par Bussemakers et ses collègues entre 1999 et 2005 à cause de sa surexpression dans le tissu cancéreux prostatique. En revanche, l'expression de DD3 n'a pas été trouvée dans les conditions normales au niveau du cerveau, du sein de la vessie, du côlon, du duodénum, du cœur, du foie, du poumon, de l'ovaire, du pancréas, le placenta, les vésicules séminales, le muscle squelettique, la peau, la moelle épinière, la rate ou les testicules. L'expression du DD3 a également été détectée dans les tumeurs de la vessie, du sein, col de l'utérus, de l'endomètre, du rein, de l'ovaire ou du testicule.

Dans une étude suivante, Kok et ses collègues ont examiné le nombre de copies d'ARN messager du PCA3 dans de nombreux tissus normaux et tissus cancéreux en utilisant la transcription inverse quantitative par PCR. Parmi 22 types de tissus normaux, seuls les reins (niveaux insignifiants) et la prostate avaient une expression de DD3 détectable. De même, ils n'ont trouvé aucune expression de DD3 détectable dans 39 tumeurs malignes non prostatiques. Enfin, aucune différence significative n'a été démontrée entre ARNm du DD3 au niveau du tissu prostatique normal et le tissu prostatique avec hyperplasie bénigne, mais une augmentation de son expression a été constatée dans le cancer de la prostate. Ces résultats combinés ont suggéré que l'expression DD3 peut

être utilisée comme marqueur de tissu cancéreux prostatique avec une excellente spécificité [47,80].

Les progrès scientifiques ultérieurs ont permis de mesurer l'ARNm du PCA3 non seulement dans des échantillons de tissus, mais aussi dans les urines.

Au fil du temps, le processus d'obtention et de mesure de PCA3 dans les urines a été considérablement simplifié, facilitant un nombre croissant d'études sur son utilité potentielle dans le dépistage du cancer de la prostate et son pronostic. Un test PCA3 urinaire automatisé est disponible en Europe et demande l'approbation de la Food and Drug Administration des États - Unis.

## **2/Gène PCA3 et mesure de son expression en pratique clinique :**

La découverte du gène PCA3, initialement nommé differential display code 3 (DD3), localisé en 9q21-22, date de la fin des années 1990 [73]. Son identification s'est faite grâce à l'expression majoritaire de PCA3 dans le cancer de prostate par rapport au tissu prostatique non tumoral. La surexpression de PCA3 dans le cancer de prostate est ainsi quasi-constante, et de 66 à 140 fois plus forte que dans le tissu prostatique non cancéreux, hypertrophique ou non [73,75]. Les métastases de cancer de prostate surexpriment également PCA3. Ce gène PCA3 est spécifique de l'organe puisqu'il n'est pas exprimé dans les tissus sains testés : artères, cœur, poumon, cerveau, moelle rachidienne, muscle strié, peau, thyroïde, rate, lymphatiques, œsophage, estomac, duodénum, iléon, côlon, foie, pancréas, sein, vessie, ovaire, utérus, placenta, vésicules séminales, testicules. Il a une expression minimale dans le tissu rénal, mais n'est pas présent dans les cancers suivants : poumon, œsophage, iléon, côlon, testicules, pancréas, sein, vessie, mélanome [76].

Le gène PCA3 produit des ARNm non codants, excluant toute mesure d'expression tissulaire d'une protéine spécifique. L'ARN en lui-même doit donc être mesuré. 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 [74,77,78-80]. Un toucher rectal 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. L'analyse s'effectue ensuite sur la totalité des urines prélevées ou sur le sédiment urinaire après centrifugation. Trois techniques d'amplification sont disponibles afin d'isoler les ARN d'intérêt et de les amplifier pour augmenter la sensibilité du test : la RT-PCR [fig1], la NASBA ou nucleic acid sequence-based amplification, commercialisé par DiagnoCure (kit uPM3™) [fig2], et la TMA ou transcription-mediated amplification[fig3], commercialisée par Gen-Probe (kit Progenesa® [fig4] ou Aptima® PCA3 Assay).

L'utilisation des urines est limitée par la variabilité du nombre de cellules prostatiques recueillies. La mesure parallèle quantitative du nombre de copies d'ARNm du PSA permet de considérer les échantillons urinaires comme informatifs ou non. L'expression du PSA étant réputée constante d'un tissu prostatique sain à l'autre, les échantillons urinaires ne contenant pas assez d'ARNm du PSA sont donc considérés comme non informatifs. Cette mesure permet également d'obtenir le score PCA3, en calculant le ratio du nombre de copies d'ARNm du PCA3 par le nombre de copies d'ARNm du PSA. On obtient ainsi une sensibilisation du test PCA3 et une normalisation des scores d'un

individu à l'autre. Les taux d'informativité des tests varient de 79 à 98,2 % suivant la technique d'amplification, le meilleur résultat étant obtenu par le kit ProgenSA® en raison d'une sensibilité de détection accrue. Le score PCA3 est stable chez un même individu d'une mesure à l'autre grâce à de faibles variations physiologiques [81].

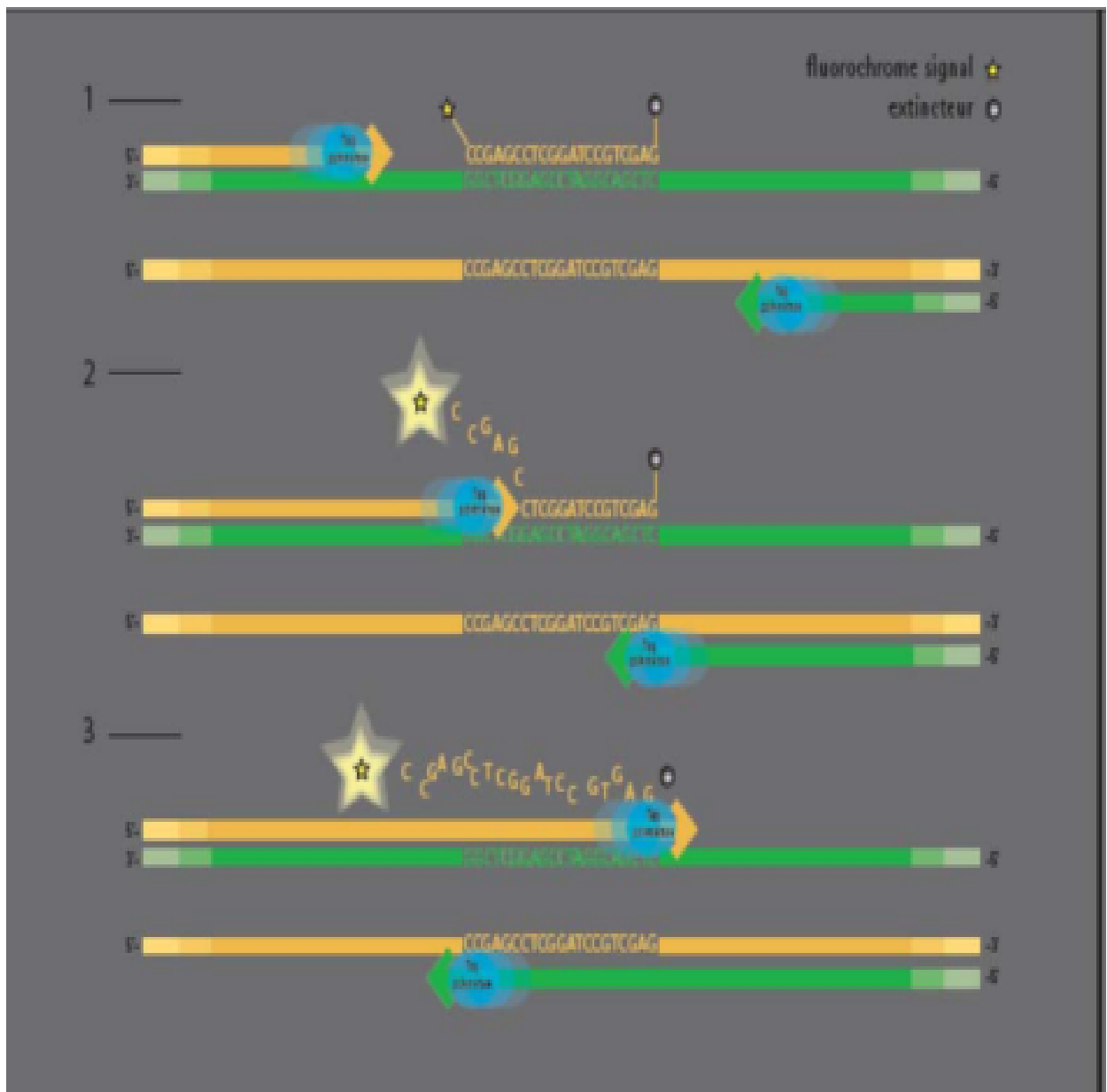
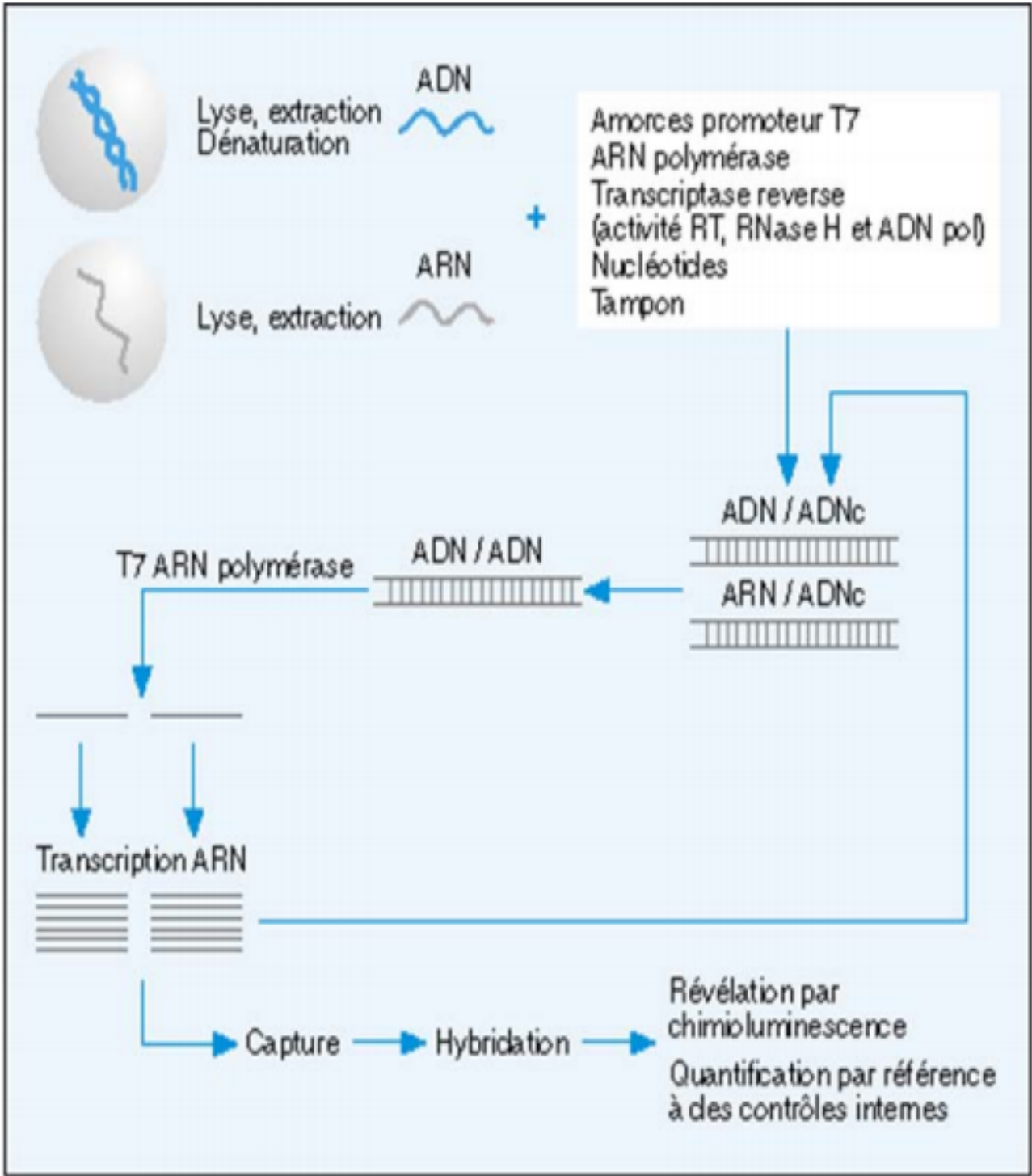


Figure 24 : Le principe de la PCR quantitative en temps réel.



**Figure 25 : Amplification enzymatique isotherme par la methode nucleic acide sequence based amplification (NASBA).**

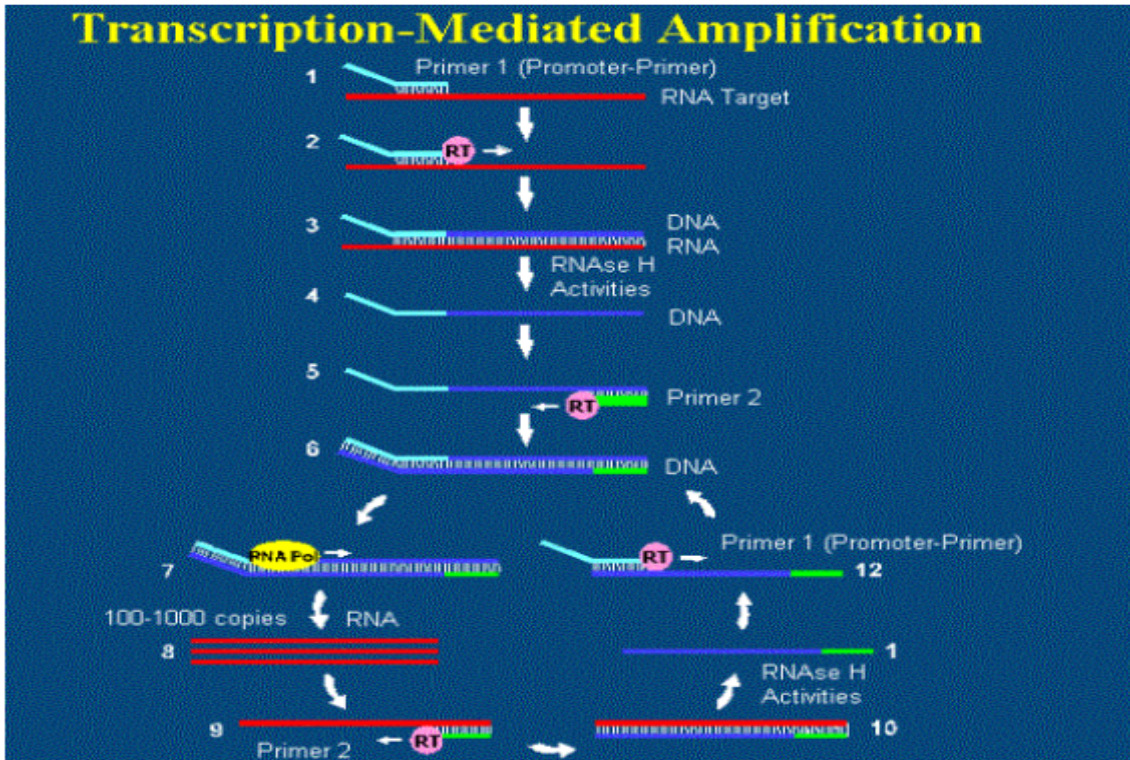


Figure 26: Principe de la transcription-mediated amplification (TMA).

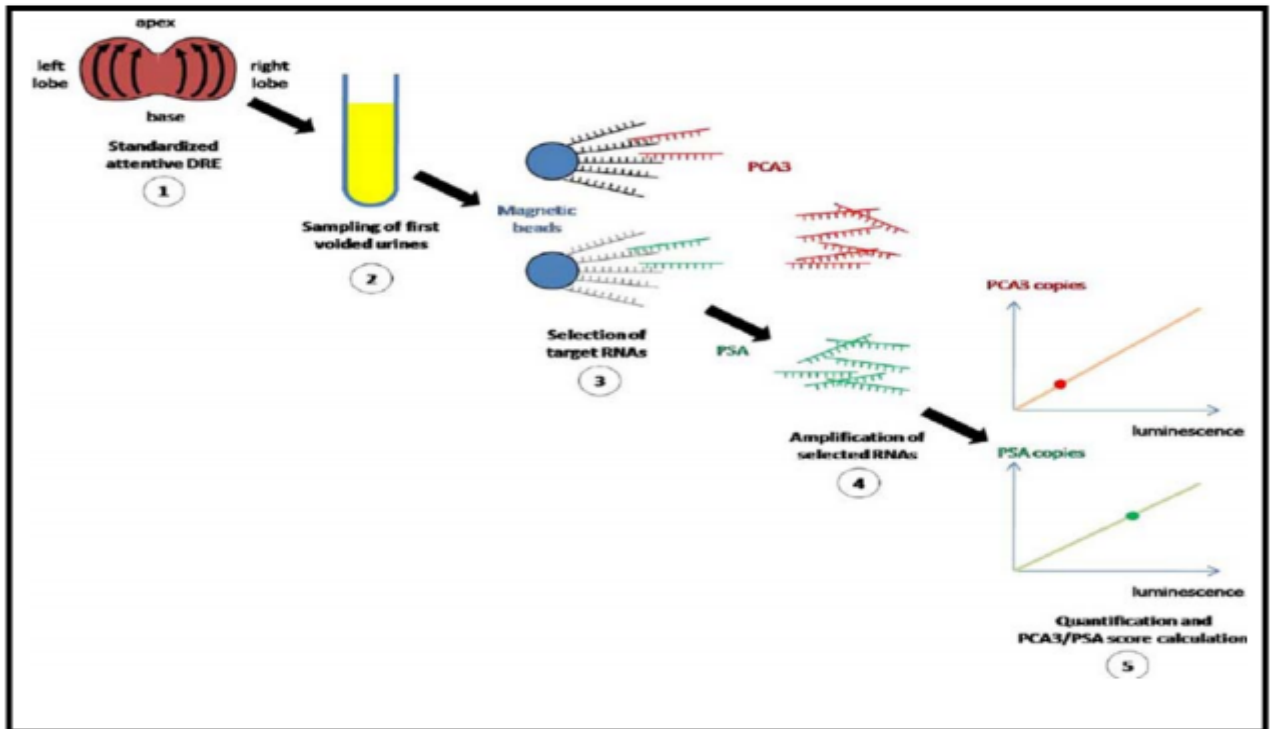


Figure 27 : Procedure du Test Progenesa.

### **3/ PCA3 et biopsie de la prostate :**

La biopsie de la prostate reste le meilleur moyen pour confirmer le diagnostic histologique du cancer de la prostate. Malheureusement, en raison des limitations existantes dans les protocoles de dépistage du cancer de la prostate, dans la plupart des séries de biopsies de prostate réalisées pour les indications actuelles, moins de 50% révèlent le cancer de la prostate. Ce grand nombre de résultats de biopsie négative conduit à un coût supplémentaire évitable, ainsi que l'anxiété et des douleurs inutiles. Même si la biopsie de prostate n'a pas été associée à un excès de mortalité, il reste la possibilité d'une morbidité moins significative, y compris l'augmentation du risque de complications infectieuses graves. Ces questions ont déclenché un nombre considérable d'enquêtes sur des marqueurs de substitution tels que le PCA3 avec une plus grande spécificité pour le cancer de prostate qui pourrait aider à réduire le nombre de biopsies inutiles [82,96].

L'une des premières études cliniques sur les résultats de la biopsie et du PCA3 a été rapportée par Marks et ses collègues. En bref, dans 2330 hommes américains subissant une biopsie répétée, ils ont trouvé une meilleure performance du PCA3 comparé au PSA pour la détection du cancer de prostate. Haese et ses co-auteurs ont validé ces résultats dans une population plus importante d'hommes européens subissant une nouvelle biopsie. Dans cette étude, la biopsie a été positive dans 39% des hommes avec un  $PCA3 \geq 35$ , contre 22% avec un score  $PCA3 < 35$ . En outre, le rapport PCA3 libre /antigène prostatique spécifique total (% de PSA) pour la détection du cancer de la prostate, a également été associée avec le grade de la tumeur, le pourcentage de

noyaux positifs, le stade clinique et des maladies significatives pour les personnes diagnostiquées avec un cancer de la prostate.

Plus récemment, Aubin et ses collègues ont examiné le PCA3 chez 10720 hommes d'un groupe placebo ayant subi une réduction de la prostate par Dutastéride au cours des essais pour le cancer de la prostate, qui avaient tous un résultat de biopsie négative dans les 6 mois suivant leur inscription dans les essais, suivis du protocole utilisé avec biopsies prescrites à la 2<sup>ème</sup> année et la 4<sup>ème</sup> année de l'étude. Ils ont trouvé un PCA3 nettement plus élevé à la fois à la 2<sup>ème</sup> année (  $P = 0,0013$ ) et en 4<sup>ème</sup> année (  $P = .005$ ) chez les hommes avec un résultat de biopsie positif en 4<sup>ème</sup> année. Ainsi, cette étude a montré une relation significative entre le PCA3 et le risque ultérieur de cancer de la prostate. Une association significative a été observée entre le PCA3 et la maladie de haut grade a également été observée, mais pas avec le nombre de noyaux positifs ou le pourcentage d'atteinte nucléaire par la tumeur.

PCA3 a également été évaluée pour une utilisation dans le réglage initial de la prostate de biopsie. Par exemple, De la Taille et ses collègues ont examiné PCA3 chez 516 hommes subissant une première biopsie au cours d'un essai multicentrique européen avec PSA 2,5 à 10 ng/mL. Le PCA3 a surpassé le PSA à l'analyse de la courbe de récepteurs fonctionnels caractéristique (ROC) pour la prédiction des résultats des biopsies positives (aire sous la courbe [ASC] 0,76 PCA3 vs 0,577 PSA;  $P < 0,001$ ), et ne semble pas être affecté par le volume de la prostate. En outre, des scores plus élevés de PCA3 étaient significativement associés à une biopsie score de Gleason  $\geq 7$ , > 33% des noyaux positifs, et le cancer significatif (sur la base des critères d' Epstein).

Hessels et ses collaborateurs ont examiné le PCA3 chez 336 hommes subissant une biopsie de la prostate pour un PSA > 3 ng / mL, avec toucher rectal anormal (DRE), et/ou une histoire familiale positive. Ils ont trouvé que le PCA3 médian était significativement plus élevée chez ceux qui ont des biopsies positives par rapport à ceux avec biopsies négatives (50 vs 18; P <0,0001). L'ASC était de 0,72 pour la détection globale du cancer de la prostate par rapport à 0,65 pour PSA total. Comme dans les études antérieures, ils n'ont pas trouvé une relation significative entre le PCA3 et le volume de la prostate. Cependant, ils n'ont également trouvé aucune différence significative concernant le PCA3 entre ceux qui ont un score de Gleason <7 contre Gleason  $\geq 7$  ( P = 0,622) [96,98].

La relation entre PCA3 et le résultat de la biopsie a également été étudié dans diverses populations du monde entier. Par exemple, dans une population asiatique, Ochiai et ses collègues ont rapporté 105 hommes subissant une biopsie initiale ou répétée pour un PSA élevé ou toucher rectal anormal, dont 38 (36%) ont été diagnostiqués pour cancer de la prostate. Le PCA3 médian était significativement plus élevée chez ceux qui ont un résultat de biopsie positif par rapport à ceux avec un résultat de la biopsie négatif (59,5 vs 14,2; P <0,0001).

Adam et ses collègues ont rapporté 1050 hommes sud africains consécutifs référés pour la biopsie, dont 81,9% étaient des premières biopsies. Bien que PCA3 était significativement plus élevée chez les hommes avec biopsie positive ( P = 0,003), le PSA a surpassé le PCA3 sur l'analyse ROC (0,844 vs 0,705). Contrairement à la PSA, le PCA3 n'a pas été associée au volume de la prostate comme dans les études antérieures; néanmoins, il n y avait aussi aucune association entre PCA3 et le score de Gleason dans cette population.

Enfin, Roobol et ses associés ont examiné un sous-ensemble d'hommes à partir d'un essai de dépistage du cancer de la prostate, randomisé subissant une biopsie pour un niveau de

PSA  $\geq 3$  ng / mL, PCA3  $\geq 10$ , ou les deux indications, comme précédemment examiné. Dans l'ensemble, ils ont fait état d'une ASC de 0,635 pour PCA3 et 0,581 pour PSA, bien que cela puisse refléter le fait que cette population a été présélectionnée avec PSA [97,105].

#### **4/Validation du test urinaire PCA3 chez des patients tout-venant candidats à des biopsies prostatiques :**

Cinq études prospectives dont deux hollandaises, une autrichienne monocentrique, une américaine monocentrique et une canadienne multicentrique publient les résultats de l'utilisation du test urinaire PCA3 chez des patients tout-venant subissant des biopsies prostatiques en raison d'une élévation du PSA (seuil de 2,5 à 4ng/ml) et/ou d'une anomalie au toucher rectal [74,77,78,79,82]. 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 (tableau 5). 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 [79,82]. 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 [79]. Les patients ayant un test PCA3 négatif ont donc peu de chances d'avoir un cancer de prostate. Un autre point important est que les performances du score PCA3 persistent quel que soit le taux de PSA (inférieur à 4, de 4 à 10, supérieur à 10ng/ml) ou le volume prostatique [77,82]. Le score PCA3 apporte donc une valeur diagnostique indépendante du PSA.

**Tableau 5 : Évaluation diagnostique du test urinaire PCA3 dans cinq études publiées.**

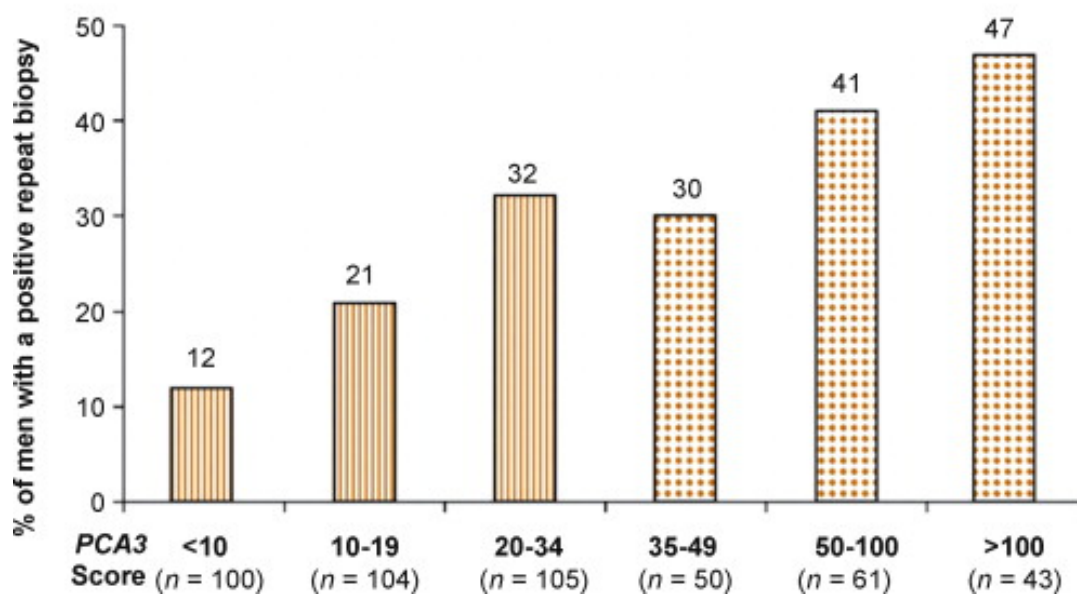
Références	Nombre de patients	Taux de cancer détectés (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC PCA3	AUC PSA
Hessels et al.[74]	108	22	67	83	53	90	0.72	
Tinzl et al. [77]	201	39	82	76	69	87	0.87	
Fradet et al. [78]	517	34	66	89	75	83	0.86	
van Gils et al. [79]	583	33	65	66	48	80	0.66	0.55
Deras et al. [82]	570	36	54	74	54	74	0.69	0.55

## **5/Évaluation du score PCA3 chez les patients ayant une première série de biopsies négatives :**

Aucune recommandation n'existe quant aux modalités de surveillance des patients ayant eu une première série de biopsies négatives, effectuées pour un toucher rectal anormal ou une élévation du PSA. Or 10 à 35 % des hommes ayant eu une première série de biopsies négatives, auront un cancer sur les deuxièmes biopsies. 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 [83,84]. 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 libre/PSA total (tableau 6). 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 [83,84]. 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 28). Le score PCA3 était également indépendant du dosage du PSA total, de l'âge, du volume prostatique et du nombre de biopsies précédentes. Dans cette population de patients aux antécédents de biopsies négatives, le score PCA3 apporte un gain diagnostique important et discriminant, et permettrait en cas de faible score, d'éviter aux patients de nouvelles biopsies [100].

**Tableau 6 : Évaluation diagnostique du test urinaire PCA3 chez des patients ayant eu au moins une série de biopsies négatives.**

Références	Nombre de patients	Taux de cancer détectés (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC PCA3
Marks et al. [83]	233	27	58	72	43	83	0.68
Haese et al. [84]	463	28	47	72	39	78	0.66



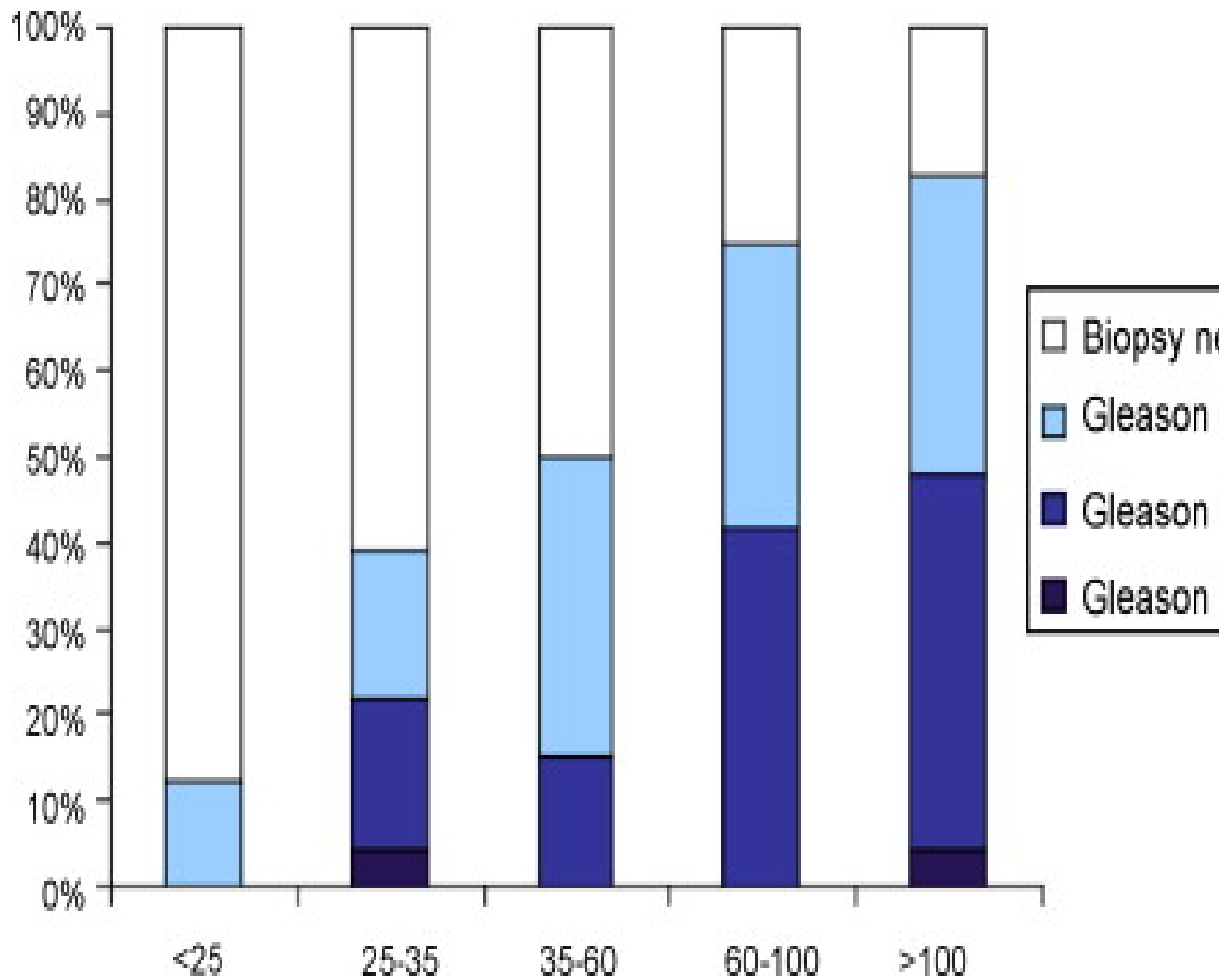
**Figure 28 : Pourcentage de biopsies positives en fonction du score PCA3 chez des patients ayant eu une première série ou deux séries de biopsies négatives [84] .**

## **6/Intérêt du score PCA3 en cas de première série de biopsies (2014 – 2017 EAU) :**

Apport diagnostique :

Les études nord-américaines et européennes précitées ont été conduites sur des patients avec indication de biopsies prostatiques, quel que soit le nombre de biopsies précédentes. Cependant, dans l'étude de Deras et al., une sous-analyse comparant sensibilité, spécificité et AUC du score PCA3 en fonction du nombre de biopsies précédentes ne montrait pas de différence significative en cas de biopsie initiale ou répétée [82].

Les résultats préliminaires en septembre 2008 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 10ng/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 (figure 29). Aucun cancer de score de Gleason 7 n'est retrouvé dans le sous-groupe de patients ayant un score PCA3 <25 [85].



**Figure 29 : Distribution des résultats des biopsies prostatiques en fonction du score PCA3 chez 155 patients consultant pour première série de biopsies [85].**

En associant les résultats de la littérature concernant les premières, deuxièmes et troisièmes séries de biopsies prostatiques, Bastien et al. ont

récemment montré qu'un patient ayant initialement un score PCA3 >35 avait une probabilité cumulée de 96 % d'avoir des biopsies positives après trois séries (76 % lors de la première série, 85 % pour deux séries et 96 % pour trois séries) [86].

Apport pronostique : corrélation au volume et/ou à l'agressivité tumorale :

Récemment, des séries ont étudié la corrélation du score PCA3 préopératoire aux facteurs d'agressivité et au volume tumoral sur les pièces de prostatectomies [87,89]. 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). En revanche, la médiane du score PCA3 était significativement plus élevée chez les patients avec cancer significatif sur la pièce de prostatectomie (volume tumoral >0,5ml, absence de Gleason 4 ou 5) [87]. 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) [84,88,89]. En analyse multivariée, le score PCA3 ressortait comme facteur prédictif indépendant du volume tumoral [88]. 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 [89]. En revanche, le score PCA3 ne semble pas corrélé au score de Gleason biopsique [83,89].

### **7/Variation du PCA3 urinaire après biopsie de prostate transrectale échoguidée :**

Nous cherchons toujours à pallier le manque de spécificité du PSA pour le diagnostic de cancer de prostate. Depuis plusieurs années, de nombreux tests de dépistage ont été recherchés. Le score PCA3 est l'un des plus étudiés.

L'intérêt du score PCA3 réside actuellement dans sa complémentarité avec le PSA : un peu moins sensible que le PSA, il présenterait une spécificité supérieure (66–89 %) et une excellente valeur prédictive négative (80–91 %) [90-92,101,102].

L'augmentation du taux sanguin de PSA dans le cancer de prostate n'est pas due à une surexpression de PSA, mais à un excès de passage dans la circulation par altération de l'architecture prostatique [103]. La réalisation de BP qui entraîne une effraction capsulaire et des lésions directes de la prostate, responsables de la hausse importante et immédiate du taux de PSA sanguin. Concernant le PCA3, son expression est uniquement liée à la présence de tissu cancéreux dans la prostate, et son dosage est dépendant de la charge des urines en cellules prostatiques malignes. Le score PCA3 étant rapporté à cette cellularité par mesure et rapports du nombre de copies d'ARNm PCA3 sur le nombre de copies d'ARNm PSA, son taux ne varie donc théoriquement pas en fonction de la cellularité des urines.

Notre étude a confirmé le concept théorique : il n'y avait pas de différence significative entre le score PCA3 avant et après BP. Il y avait même une tendance non significative à la baisse du score (–18 % en moyenne), bien que dans trois cas, le score PCA3 pré-biopsie était inférieur au score post-biopsie. Ces résultats étaient constatés que le patient soit porteur d'un cancer de prostate ou non. La réalisation de biopsies de prostate ne contre-indique donc pas le dosage du score PCA3 dans un délai bref.

## **8/Performances diagnostiques du test PCA3 :**

Notre étude confirme par ailleurs les performances du test urinaire PCA3. Le score PCA3 apparaît corrélé au risque de positivité des biopsies prostatiques : plus le score est élevé, plus le risque de découvrir un cancer de la prostate sur les biopsies est élevé. Globalement, pour le seuil de 35 habituellement retenu dans la littérature, le test permet une sensibilité de 70 % et une spécificité de 80 %. Ces chiffres sont cohérents avec les fourchettes respectives de sensibilité (53 à 82 %) et de spécificité (59 à 89 %) rapportées dans la littérature. De même, la valeur de l'aire sous la courbe (AUC) à 0,81 constitue un témoin de l'intérêt diagnostique du test, conforme aux données publiées entre 0,63 et 0,87.

Comme dans toutes les autres études fournissant les chiffres de comparaison, elle apparaît supérieure à celle du dosage du PSA sérique (0,57). Il est en fait litigieux de comparer les performances du test urinaire PCA3 avec celle du dosage du PSA dans la mesure où le PSA sérique constituait un critère de sélection d'entrée dans l'étude. Il y a là un biais évident ne pouvant que réduire artificiellement les performances du dosage du PSA. Ce que l'on peut dire, c'est que pour une même sensibilité, le test PCA3 s'avère plus spécifique que le dosage du PSA. Cela est probablement lié, en partie, au fait que contrairement au PSA sérique, le score PCA3 n'est pas corrélé au volume prostatique.

Le seuil de 35 représente un bon compromis entre les exigences d'une sensibilité suffisante (70 %) et d'une spécificité nécessaire (80 %) à une meilleure sélection des patients pour la décision de biopsies. Tout dépend en fait des objectifs que l'on donne au test. Dans l'optique de réduire le nombre de biopsies inutiles, il est préférable d'avoir un test dont la valeur prédictive

négative est élevée. De plus, la nécessité de ne pas méconnaître des cancers agressifs nous conduit à privilégier un seuil plus bas, de 20-25 qui, dans cet objectif, est probablement plus approprié.

Le test urinaire PCA3 apparaît ainsi adapté pour une meilleure sélection des patients les plus à même de bénéficier de biopsies prostatiques. 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 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. 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 la répétition systématique d'un certain nombre de biopsies qui finalement se révéleront à nouveau négatives et donc a posteriori inutiles. S'accompagnant d'une morbidité non négligeable, ces re-biopsies sont de plus génératrices d'anxiété pour les patients. Plusieurs études ont montré que le test urinaire PCA3 conservait ses performances prédictives en cas d'antécédent de biopsies. Seuls 30% des patients de notre série avaient des antécédents de biopsies négatives, un effectif trop faible pour pouvoir évaluer les performances du test PCA3 par sous-groupe.

### **9/Test urinaire PCA3 et diagnostic du cancer prostatique : étude à partir de 1015 patients :**

Le score PCA3 a été déterminé prospectivement chez 1015 patients adressés pour biopsies prostatiques. La capacité prédictive du score PCA3 a été évaluée par la comparaison des aires sous les courbes ROC, de modèles de régression logistique et une analyse par decision curve analysis (DCA).

Résultats : Le score PCA3 médian était significativement plus élevé chez les patients avec biopsies positives. L'AUC était de 0,76, significativement plus élevée que celle du PSA à 0,55. Au seuil de 35, la sensibilité était de 68 %, la spécificité de 71 %, les valeurs prédictives positive et négative de 67 % et 71 %, et l'efficacité de 69 %. En analyse multivariée, le score PCA3 était prédicteur indépendant du résultat des biopsies et son addition à un modèle de base comportant les données clinico-biologiques classiques apportait un gain diagnostique significatif. Au seuil de 20, près de la moitié des biopsies a posteriori inutiles auraient été évitées, tout en ayant ignoré 7 % des cancers avec score de Gleason  $\geq 7$ . Le score PCA3 n'apparaissait pas corrélé au score de Gleason, mais était bien corrélé au volume tumoral (évalué par la proportion de carottes envahies).

Conclusion : Le test urinaire PCA3 présente des performances diagnostiques élevées pour le diagnostic précoce du CaP. Sa corrélation avec l'agressivité du cancer s'exprime à travers le volume tumoral plus que par le score de Gleason [43,105].

Nous rapportons ici, à notre connaissance, la plus grande série française évaluant, sur plus de 1000 sujets, les performances du test urinaire PCA3 pour prédire les résultats des biopsies prostatiques. Les résultats confirment les données habituelles de la littérature pour le score PCA3 et en particulier son statut de biomarqueur prédictif du résultat des biopsies, indépendant des autres

variables cliniques et biologiques disponibles en routine clinique lors de la décision de biopsie. Que ce soit en régression logistique multivariée ou lors de l'analyse par courbe de décision (DCA), nous avons montré que l'ajout du score PCA3 aux variables clinico-biologiques usuelles amène un gain diagnostique significatif. La principale limite de notre série est son caractère monocentrique apparent : les patients sont issus d'un même service d'urologie. Toutefois, les indications de biopsies prostatiques ont été posées chez les 1015 sujets par 20 urologues différents, aux pratiques différentes puisque le pourcentage de biopsies positives chez les 6 praticiens ayant inclus chacun au moins 75 patients dans la série varie de 36 à 65 %. Le recrutement reste donc très divers et probablement représentatif de plusieurs sensibilités urologiques [106].

Les performances diagnostiques identifiées dans cette étude pour le test PCA3 sont tout à fait conformes aux données de la littérature [104,106] avec une AUC de 0,76. Dans notre expérience, le seuil de 35 constitue effectivement un bon compromis entre sensibilité (68 %) et spécificité (71 %). Deux tiers des patients avec un score PCA3  $\geq 35$  ont des biopsies positives contre moins d'un tiers des patients avec un score  $< 35$ . Il reste que ces données montrent clairement qu'un score PCA3 élevé n'est pas toujours synonyme de cancer (faux positifs) et que certains cancers s'accompagnent d'un score PCA3 bas ou très bas (faux négatifs). Cela souligne l'importance d'utiliser les résultats du test en association avec les données clinico-biologiques habituelles en l'intégrant dans une réflexion globale, voire dans un nomogramme spécifique [110,111]. Une partie des faux négatifs s'explique par le fait que 5 à 10 % des CaP n'expriment pas l'ARN du PCA3 [107,112]. Pour les faux positifs, il n'y a pas à l'heure actuelle d'explication claire sur les mécanismes sous-jacents mais il est logique

de considérer qu'ils doivent faire l'objet d'une surveillance spécifique car le risque de cancer reste élevé même s'il n'est pas certain [113-115]. Nous avons aussi confirmé l'augmentation continue du risque de biopsies positives avec le score PCA3 (Fig. 1). L'utilisation d'un seuil est donc une démarche arbitraire qui ne doit reposer que sur un choix entre deux impératifs contradictoires : éviter le plus grand nombre de biopsies (diminuer les coûts en termes de santé publique, la morbidité et l'impact psychologique chez les patients) et ne pas ignorer un trop grand nombre de cancers, en particulier ceux mettant en jeu le pronostic vital. Le seuil de 20 est un meilleur compromis que le seuil 35 en évitant un tiers des biopsies (soit la moitié des biopsies qui se sont révélées finalement négatives). L'absence de corrélation entre le score PCA3 et le score de Gleason à la biopsie, en tout cas dans cette série (cf. infra), est cependant un obstacle à une amélioration du ratio biopsies évitées/cancers significatifs ignorés. Seule une étude médico-économique spécifique permettra de démontrer si la généralisation du score PCA3 est justifiée par l'importance des économies permises par la réduction des biopsies inutiles et de leurs complications.

Sur cette large série, le test PCA3 apparaît comme un test robuste, notamment du fait d'un taux d'échantillons informatifs élevé (plus de 98 %). Ce taux élevé est habituel avec l'utilisation du kit commercial qui inclut une étape de sélection préalable à l'amplification de l'ARN d'intérêt [109]. Seul un traitement par inhibiteur de la 5-alpha-réductase semble réduire le taux d'échantillons informatifs. Il s'agit d'un résultat logique puisque ce traitement induit une diminution de l'expression de l'ARN du PSA. Cependant, chez les patients traités, si l'échantillon est informatif, les performances diagnostiques du

test PCA3 ne sont pas altérées, comme cela avait été montré dans le bras traité de l'essai REDUCE de prévention du cancer par le dutastéride [116].

La robustesse du test PCA3 est déduite aussi de l'absence d'influence des variables cliniques usuelles sur les performances : elles restaient bonnes quels que soient l'âge, le volume prostatique, les données du toucher rectal ou encore que les patients aient ou non des antécédents de biopsies négatives. A ce titre, la restriction de l'utilisation du test PCA3 aux seuls patients avec antécédent de biopsies négatives n'apparaît donc pas justifiée, comme l'ont montré les études récentes chez les patients avec primo-biopsies [111,117]. Contrairement au PSA, le score PCA3 n'augmente pas avec le volume prostatique. Dans notre étude, nous avons identifié une corrélation inverse (le score PCA3 augmente quand le volume prostatique diminue), résultant en fait essentiellement de l'augmentation de la fréquence du cancer chez les patients au volume prostatique faible (le score PCA3 est un marqueur de cancer) par rapport à la fréquence de l'HBP chez les patients au volume prostatique élevé. Le seul facteur identifié dans cette étude comme influençant les performances du test PCA3 est le PSA lui-même. Plus exactement, si les performances diagnostiques du test restent les mêmes pour les différentes tranches du PSA au-delà de 2,5ng/mL, elles sont encore plus importantes en dessous de ce seuil (AUC à 0,95). Cette catégorie de patients concerne essentiellement ceux adressés à la biopsie du seul fait d'antécédent familial avéré de CaP.

Dans cette population spécifique, le test PCA3 semble procurer un avantage certain, d'autant plus intéressant qu'il permettrait avec une grande efficacité de limiter la réalisation de biopsies inutiles répétées longtemps chez ces sujets très souvent jeunes.

Les performances diagnostiques élevées du test PCA3 ont rapidement conduit à explorer aussi son intérêt pronostique. Des corrélations ont été suggérées entre le score PCA3 et le score de Gleason établi sur les biopsies [104]. Les résultats restent contradictoires et nous n'avons pas identifié une telle corrélation dans cette étude, un résultat négatif qui ne peut être expliqué par un manque de puissance de cette série. Il ne peut pas non plus être expliqué par des différences de population étudiée (proportions de patients avec score de Gleason < ou  $\geq 7$  similaires). On peut noter que nous n'avons pas non plus retrouvé de corrélation entre le score PCA3 et le score de Gleason évalué sur des pièces de prostatectomie (étude chez 154 patients ayant eu une prostatectomie radicale et issus de la série étudiée ici) [118]. Les études d'expression tissulaire initiales n'avaient d'ailleurs pas montré de lien entre l'expression du gène PCA3 et la différenciation du cancer. Les études sur les pièces de prostatectomie ont en revanche montré un lien entre le score PCA3 et le volume tumoral [118,120], comme il est retrouvé dans les études biopsiques, comme celle-ci avec la proportion de carottes envahies ou de tissus prostatiques envahis.

Le test urinaire PCA3 présente des performances diagnostiques élevées pour le diagnostic précoce du CaP. Sa corrélation avec l'agressivité du cancer s'exprime à travers le volume tumoral plus que par le score de Gleason.

Cette large série sur plus de 1000 patients retrouve les performances du test urinaire PCA3 pour la prédiction des résultats des biopsies prostatiques. Ces performances ne sont pas influencées par les variables clinico-biologiques classiques comme l'âge du patient, les données du TR, les antécédents de biopsies négatives, le volume prostatique ou le PSA sérique. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'intérêt de coupler (en utilisation simultanée ou séquentielle) le test PCA3 à l'IRM prostatique, qui intervient de plus en plus dans le diagnostic positif et le diagnostic d'agressivité du cancer de la prostate. Le bénéfice en termes de biopsies évitables est un enjeu important : évaluée pour la décision de refaire des biopsies après biopsies négatives, l'introduction du test PCA3 en pratique clinique pourrait permettre une économie de 1,7 à 5 millions d'euro lorsque l'on prend en compte le coût des complications liées aux biopsies [121]. Dans ce calcul, le coût des cancers ignorés par l'utilisation du score PCA3 pour la décision de biopsies devra être pris en compte. Reste à déterminer l'impact du test dans la démarche diagnostique globale, une donnée qui est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'un programme de soutien aux technologies innovantes coûteuses financé par l'INCa.

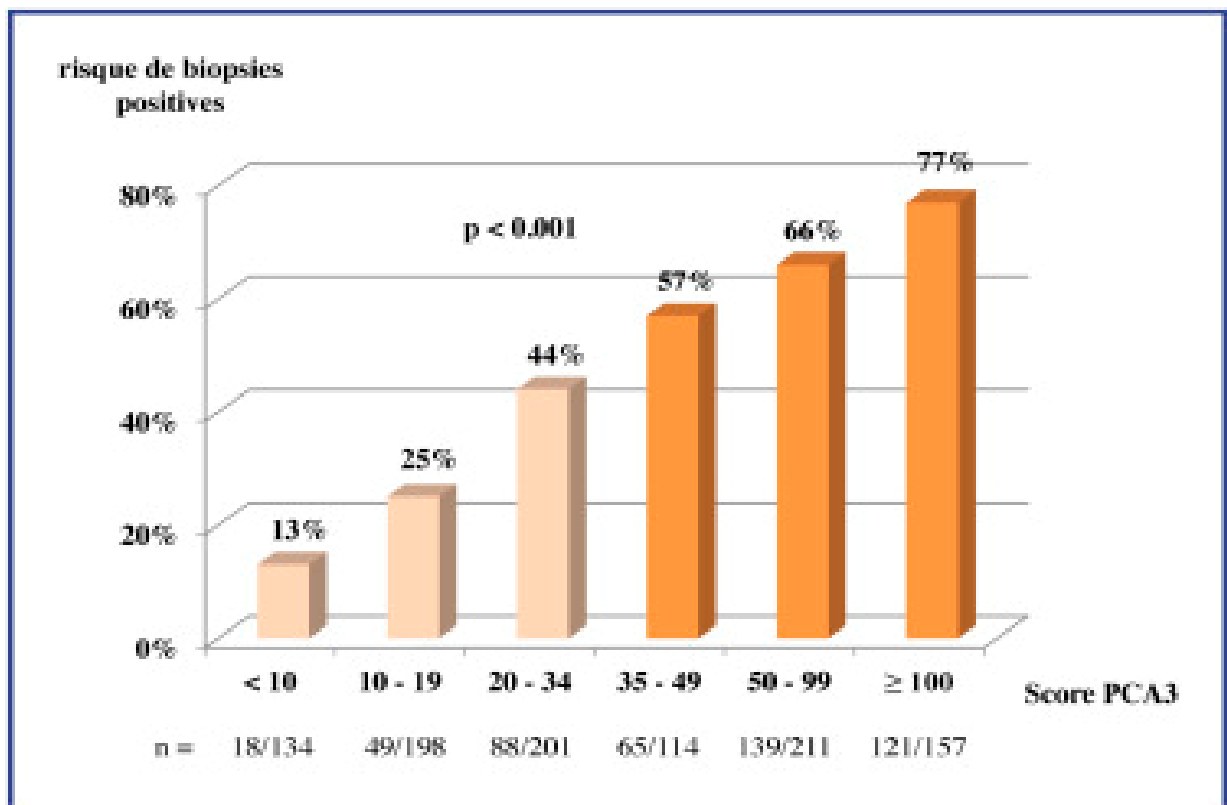
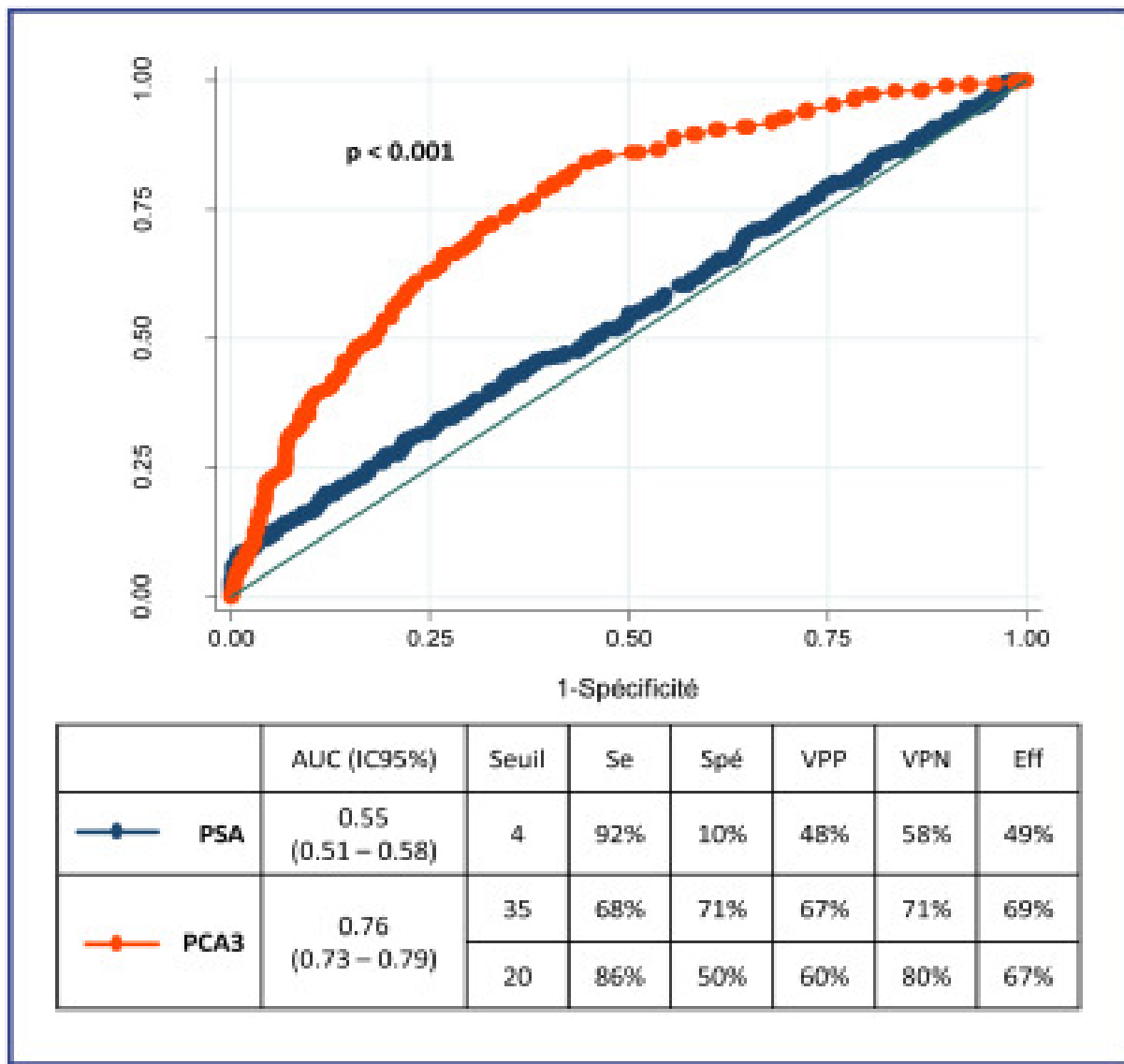


Figure 30 : Le risque de biopsies positives augmente avec le score urinaire PCA3.



**Figure 31 : Performances comparées du PSA sérique et du score urinaire PCA3. AUC : aire sous la courbe ROC ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; Se : sensibilité ; Spé : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Eff : efficience (proportion de patients bien classés).**

**10/Le score PCA3 et l'IRM prostatique permettent-ils de sélectionner les patients candidats a une première série de biopsies prostatiques ?**

Entre mai 2009 et octobre 2011, 69 patients avec une indication de première biopsie prostatique pour un PSA supérieur à 4 ng/mL et/ou un toucher rectal suspect ont été prospectivement inclus dans les deux services d'urologie des hospices civils de Lyon. Tous les patients ont eu une IRM prostatique et un dosage du PCA3 urinaire avant la réalisation de biopsies prostatiques échoguidées. L'étude a été approuvée par le CPP et un consentement éclairé a été obtenu auprès de chaque patient.

Le score PCA3 été mesuré à partir d'un prélèvement urinaire et se définit comme :

$$(\text{ARN PCA3}/\text{ARN PSA}) \times 1000$$

Tous les échantillons urinaires du centre hospitalier LyonSud et de l'hôpital É.-Herriot ont été prélevés selon les mêmes modalités et acheminés vers un centre d'analyse unique situé aux Hospices civils de Lyon .

L'ensemble des dosages biologiques a été effectué sous la responsabilité d'un seul biologiste, en utilisant le kit commercial Progenesa™ PCA3 assay.

Tableau 7 : caractéristiques de la population de l'étude.

	Biopsies positives	Biopsies négatives
<i>Âge</i>		
No. pts	34	34
Médian	62	65
Moyen $\pm$ EC	63,3 $\pm$ 7,5	63,4 $\pm$ 7,6
<i>No. carottes</i>		
No. pts	34	34
Médian	12	12
Moyen $\pm$ EC	12,9 $\pm$ 1,25	12,9 $\pm$ 1,69
<i>PSA</i>		
No. pts	34	34
Médian	5	5,6
Moyen $\pm$ EC	5,44 $\pm$ 1,8	7,26 $\pm$ 4,7
<i>TR suspect</i>		
No. pts	34	34
Oui	6	10
Non	28	24
<i>Score PCA3</i>		
No. pts	34	34
Médian	23,5	52
Moyen $\pm$ EC	50,8 $\pm$ 87,5	81,8 $\pm$ 77,6
<i>Score de Gleason (%)</i>		
6		20 (58,8)
7		13 (38,2)
> 7		2 (5,9)
PSA : Prostate Specific Antigen.		

Toutes les IRM ont été réalisées avant les biopsies dans le service de radiologie urinaire et vasculaire de l'hôpital É.-Herriot selon un protocole standardisé. De mai 2009 à mars 2010 (35 patients), les IRM ont été effectuées sur un système 1.5 T (Symphony, Siemens, Erlangen, Allemagne), en utilisant des antennes pelviennes externes. Elles incluaient une imagerie pondérée en T2 (coupes axiales et sagittales), une imagerie de diffusion (coupes axiales) et une séquence dynamique après injection de gadolinium (coupes axiales, résolution temporelle de 15 secondes). De mars 2010 à octobre 2011 (34 patients), les IRM ont été effectuées sur un système 3 T (MR 750, GE, Milwaukee, États-Unis). Elles ont comporté les mêmes séquences, la résolution de la séquence dynamique étant de sept secondes.

Toutes les IRM ont été relues par un seul opérateur senior avec 15 ans d'expérience en imagerie prostatique.

Sur les images en T2, tout nodule en hyposignal dans la zone périphérique a été considéré comme suspect. Dans la zone de transition, seules les plages en hyposignal homogène, à contours flous et sans capsule périphérique étaient considérées comme suspectes [123].

Des biopsies prostatiques transrectales échoguidées ont été réalisées dans le service d'urologie du centre hospitalier Lyon Sud ou dans le service de radiologie urinaire et vasculaire de l'hôpital É.-Herriot, selon le lieu d'inclusion du patient.

69 patients ont été inclus ; 34 cancers de prostate ont été diagnostiqués sur 68 patients et donc le taux de biopsie positive était de 50 %. Le PSA médian de la population était de 5,2.

Tableau 8 : sensibilité et spécificité du score PCA3 au seuil de 21, 35 et 50.

	% sensibilité	% spécificité
Score PCA3 valeur 21	91,2	50
Score PCA3 valeur 35	61,8	58,8
Score PCA3 valeur 50	50	76,5

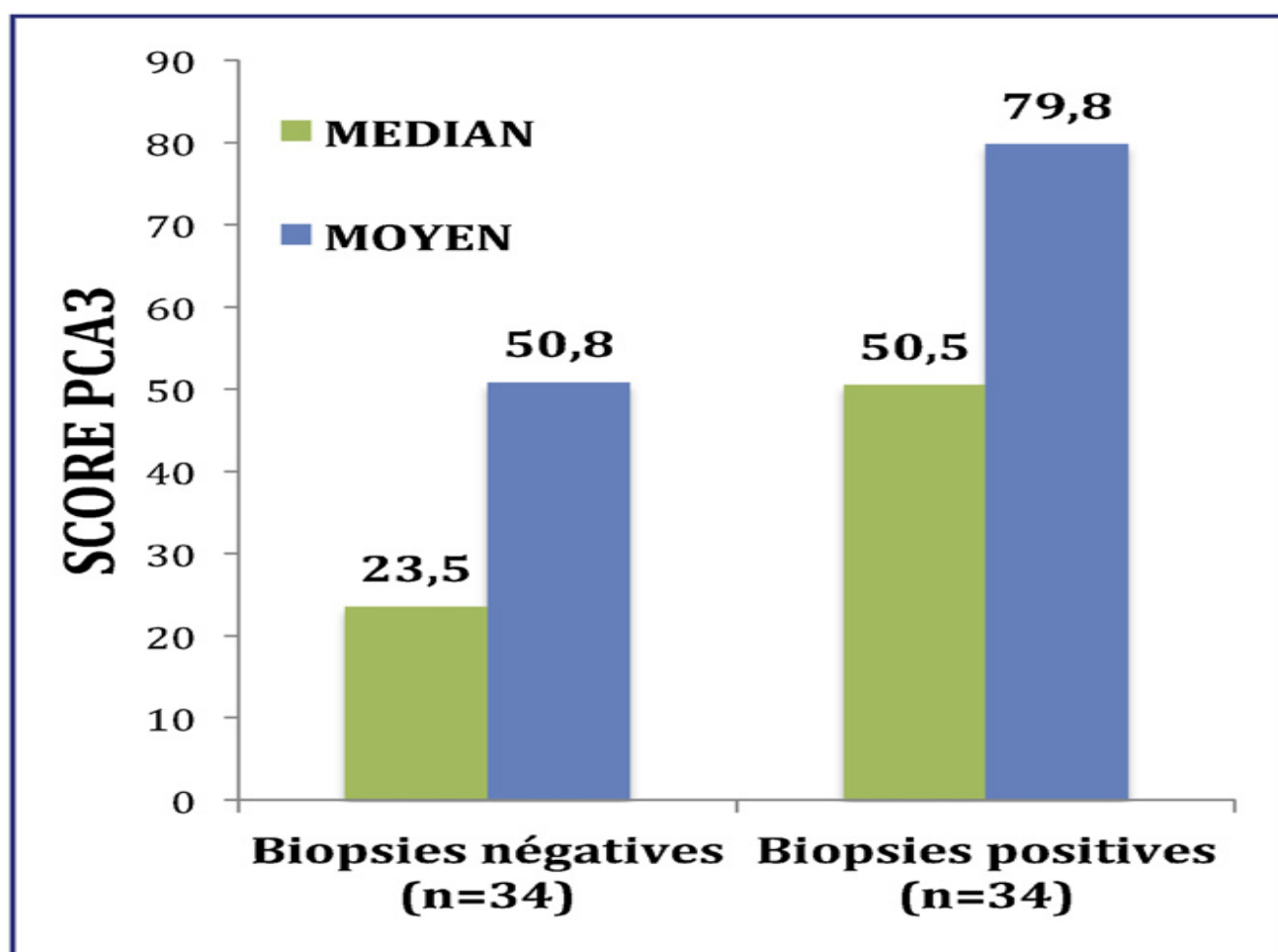


Figure 32. Score PCA3 médian et moyen dans les groupes biopsies négatives et biopsies positives.

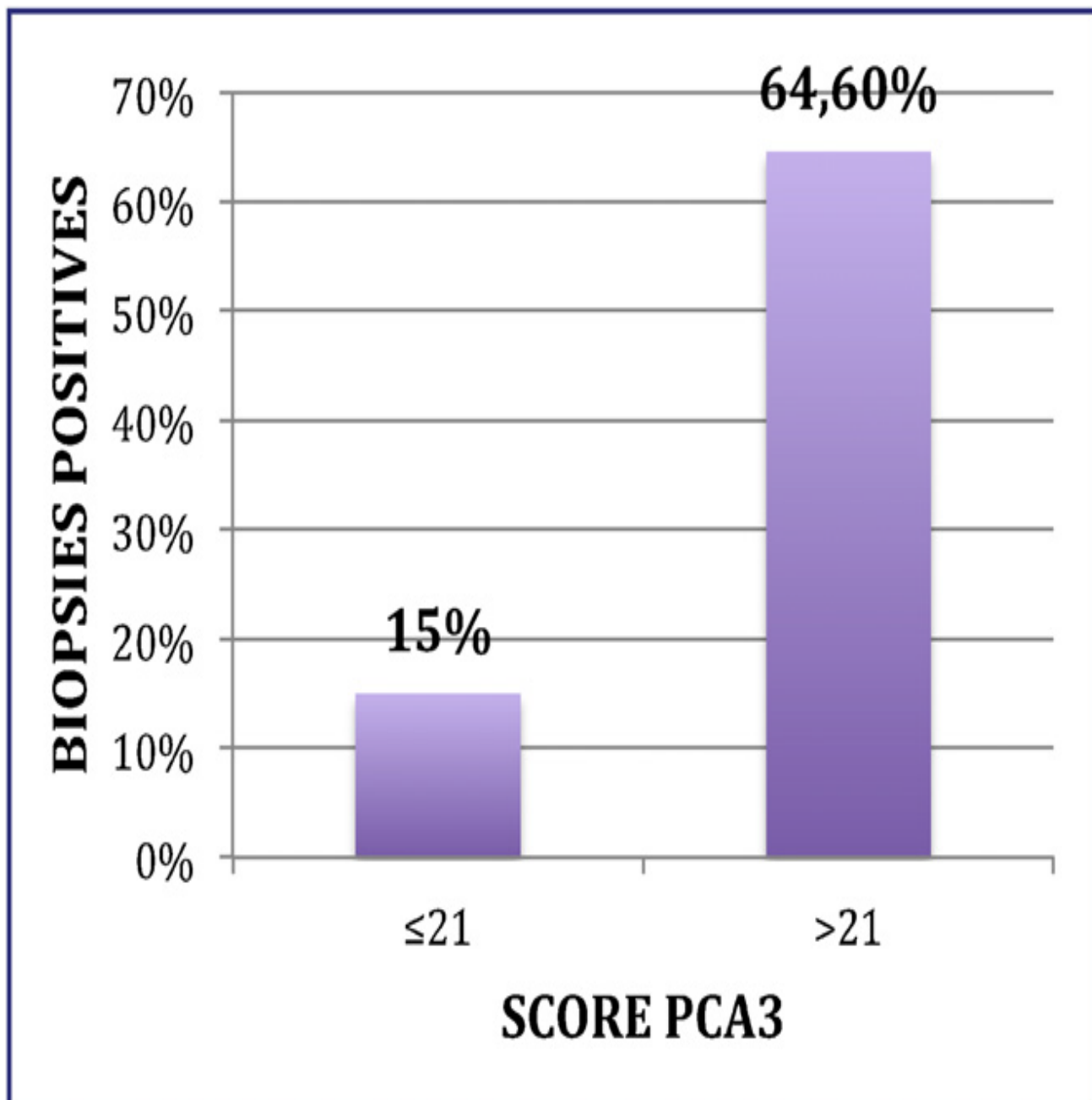


Figure 33. Taux de biopsies positives en fonction du seuil de score PCA3 à 21.

Depuis l'avènement du PSA sérique, le dépistage du cancer de prostate a évolué vers la détection de tumeurs infracliniques. Une augmentation importante du nombre de biopsies de prostate a été observé et donc proportionnellement des biopsies négatives, compte tenu du taux de faux positifs du PSA [122]. De façon parallèle, le taux de réhospitalisation pour complication septique des biopsies était également en augmentation [126].

Plusieurs études mettaient en évidence l'intérêt du

PCA3 pour guider la décision de première biopsie [125] ou de rebiopsies [127,128]. Cette étude a évalué le score PCA3, l'IRM prostatique et leur association pour la sélection des patients candidats à une première série de biopsies de prostate.

Dans cette série, le score PCA3 moyen était plus élevé dans le groupe des biopsies positives par rapport au groupe des biopsies négatives. Dans l'étude de Deras et al., l'AUC du score PCA3 pour prédire le résultats des biopsies initiales était à 0,703 ce qui était comparable aux résultats obtenus dans notre série et à ceux de l'étude de de la Taille (0,761) [126].

Par comparaison avec les études sur le PCA3 et les rebiopsies [128], cette étude suggère que le PCA3 peut être utile pour guider la décision de première biopsie. De plus, les performances diagnostiques du PCA3 ne sont pas modifiées par l'âge, le volume prostatique ou le PSA [126,128].

Un seuil plus bas, spécifique des patients adressés pour première biopsie a été proposé. Une influence de l'échantillonnage ne peut pas être exclue puisque l'analyse exhaustive des performances du test PCA3 sur une population de 527 patients adressés consécutivement pour première biopsie a confirmé le bon

compromis établi par le seuil à 35 : sensibilité à 62 % et spécificité à 69 % (communication orale AFU 2012).

L'IRM MP prébiopsie, associée à une grille de lecture spécifique, avait des performances diagnostiques quasi identiques au score PCA3. L'IRM apportait un bénéfice diagnostique pour les scores extrêmes (0 : VPN = 0,80 ; 4 : VPP = 0,81), qui, respectivement, ne concernaient cependant que 14 % et 23 % des patients.

Une antenne de surface en réseauphasé a été utilisée.

Puech et al. ont comparé des images T2 obtenues avec antenne endorectale seule et avec antenne externe seule chez 30 patients avant biopsies de prostate. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux techniques, ni pour la qualité subjective des images, ni pour la détection tumorale.

L'interprétation d'un examen d'imagerie dépend du radiologue, liée à son expérience personnelle et au niveau d'activité du centre où il exerce. Dans cette étude les IRM ont été relues par un radiologue spécialisé dans la sémiologie radiologique prostatique.

En outre, l'utilisation d'un score subjectif à cinq niveaux permet de mieux stratifier le degré d'anomalie visible en IRM. Récemment la Société européenne de radiologie urogénitale (ESUR) a proposé l'utilisation d'un score d'interprétation basé sur des critères plus objectifs (Prostate Imaging, Reporting, and Data System [PI-RADS]) [124] afin de mieux standardiser l'interprétation et les comptes rendu des IRMs prostatiques. Ces scores plus objectifs ne sont cependant pas encore validés. Une autre approche serait de développer des logiciels d'aide au diagnostic qui renseignent le lecteur sur le risque de malignité

d'une anomalie IRM [129]. Là encore ces approches nécessitent une validation clinique.

Dans cette série, 35 patients ont eu une IRM 1,5 T et 34 une IRM 3 T. Les résultats de ces deux groupes n'ont pas été comparés. L'ESUR notait que l'IRM 3T bénéficie d'un ratio signal bruit important permettant des images de haute qualité d'acquisition rapide sans utilisation d'une antenne endorectale. Toutefois, la supériorité de l'imagerie 3T était encore discutée [130].

L'association du PCA3 à l'IRM a permis la combinaison d'un examen biologique et d'un outil morphologique. Le but de cette étude était d'éliminer les faux positifs que l'un ou l'autre des examens auraient pu mettre en évidence. Un seul patient avait à la fois une IRM négative et un score PCA3 inférieur à 21, les biopsies ne mettaient en évidence que 0,5 mm de Gleason 6. Donc sur cette constatation, 17 patients auraient pu ne pas avoir de biopsie tout en ne diagnostiquant pas un adénocarcinome de score de Gleason 6 inframillimétriques. Dans l'étude de Sciarra et al., l'utilisation de l'IRM pour ajouter des biopsies ciblées améliorait la sensibilité du PCA3 (79 % vs 68 %), mais pas la spécificité, point essentiel du diagnostic précoce du cancer de prostate. De plus, reste le problème du « guidage » des biopsies par l'IRM, la plupart des lésions restant non visibles en échographie et ne laissant comme choix qu'un repérage spatial moins précis. Le développement de solutions de fusion d'image IRM-échographie pourra dans l'avenir être une solution [131].

Cette étude est la seule se concentrant uniquement sur le sujet des biopsies de prostate initiales. Dans des études antérieures, le score PCA3 avait une meilleure spécificité en particulier au seuil de 35 (76 %) par rapport à cette série

(58,8 %) ; au seuil de 20, la sensibilité était de 84 % et la spécificité de 55% [125,128].

L'ensemble des IRM a été relu par un seul radiologue expérimenté avec une grille de lecture et de compte rendu standardisé apportant une rigueur certaine à tous les examens de la série. Toutefois, l'absence de système de guidage des biopsies ne permet pas d'être certain d'avoir réalisé les prélèvements au niveau des cibles repérées en IRM.

Cette étude a mis en évidence que l'association du score

PCA3 et de l'IRM MP peut être un outil d'amélioration des indications des biopsies de prostate. Il faudrait étudier les performances de ces deux examens et de leur association quant au caractère d'agressivité du cancer de prostate. L'évaluation de l'impact économique, c'est-à-dire calculer le rapport coût efficacité de cette procédure, en comparant le coût des deux tests par rapport à l'économie réalisée par la diminution du nombre de biopsies inutiles et de leurs complications, serait également intéressante.

**Tableau 9 : répartition des patients en fonction du score PCA3 au seuil de 21, du degré de suspicion IRM et du résultat des biopsies. Valeur prédictive positive (VPP) de chaque score de suspicions IRM.**

Résultats biopsies	PCA3	≤ 21		> 21		Total	VPP IRM (%)
		Bénin	Malin	Bénin	Malin		
Degré suspicion IRM	0	6	0	2	2	10	20
	1	2	1	1	3	7	57
	2	8	0	3	5	16	31
	3	1	2	9	8	20	50
	4	1	0	2	13	16	81

### **11/Impact médico-économique de l'utilisation du test PCA3 :**

Le test urinaire PCA3 au Maroc reste un test diagnostique cher en plus du fait qu'il n'est pas encore remboursé, dans notre étude tous nos patients étaient d'un niveau socio-économique moyen mutualistes mais ne pouvant pas bénéficier du remboursement.

Pour démontrer La réelle utilité clinique du test urinaire PCA3 par rapport à son cout, faut-il à cela une évaluation du bénéfice clinique et du coût en conditions de routine.

Le bénéfice clinique s'apprécie par les performances diagnostiques du test (sensibilité, spécificité, AUC) ainsi que le nombre de biopsie qu'on pourrait éviter aux patients .Le bénéfice financier ne peut s'apprécier que si l'on met en regard du coût la réduction du nombre de biopsies prostatiques.

L'utilisation pratique du test urinaire PCA3 vise en effet à ne limiter les biopsies qu'aux patients qui en ont réellement besoin.

Les données médico-économiques concernant le score PCA3 sont très pauvres. Il n'existe en fait qu'une seule étude dans la littérature [112,131]. Dans cette étude, le modèle de l'impact du budget a été construit en appliquant 2 modèles de RAM (Méthode d'Ajustement par Randomisation) à une cohorte de 808 hommes français bénéficiant de biopsies prostatiques [129].

Le modèle de RAM incluait les recommandations sur les modalités de biopsie de prostate pour un ensemble de profils de patients hypothétiques avec différentes variables cliniques, qui étaient développées par un panel de 12 urologistes. Les variables incluaient l'espérance de vie, le toucher rectal, PSA, le volume de la prostate, et le nombre de séries antérieures de biopsies. De plus, un modèle incluait le score PCA3 alors que l'autre non.

Pour 698 hommes dans la cohorte, l'information était disponible pour tous les paramètres cliniques qui étaient utilisés dans les modèles de RAM, et ceux-là étaient inclus dans les résultats.

Quand le modèle sans le score PCA3 était utilisé, 2 % des biopsies étaient jugées inappropriées. Cependant, quand le PCA3 était inclus dans le modèle, 9 % des biopsies étaient considérées comme inappropriées. Cette différence était principalement due à l'impact du score PCA3 sur les décisions à répéter des biopsies.

Une biopsie répétée était jugée inappropriée chez 5 % des hommes quand le modèle sans le PCA3 était utilisé et chez 37 % des hommes quand le modèle avec le PCA3 était utilisé [4,110].

Les résultats montraient, qu'en introduisant systématiquement le test PCA3 dans le processus de décision de réaliser une biopsie répétée 37 % des biopsies répétées non nécessaires pouvaient être évitées selon les recommandations du modèle de RAM, et que ce serait budgétairement neutre en comparaison avec les pratiques cliniques habituelles, et en l'absence de complications liées aux biopsies.

Les coûts supplémentaires pour le test PCA3 seraient donc neutralisés par une réduction dans les coûts pour biopsies. Par contre, si les coûts pour gérer des complications étaient estimés à 100(évaluation du coût en France), le test PCA3 réduirait les coûts totaux par 1.7 millions d'euros et 5 millions d'euros, respectivement.

Nous avons montré, dans notre étude et pour un seuil de 20, que 50% de biopsies pouvaient être évitées, aussi les complications qui leurs sont liées, doivent effectivement être prises en compte du fait de leur fréquence. Dans notre série, seuls 33,3 % des patients n'ont eu aucune manifestation après les biopsies prostatiques.

Ces chiffres suggèrent fortement que le coût du test serait au moins amorti (voire inférieur) par l'économie en termes de biopsies évitées et de complications liées aux biopsies évitées. Reste que l'étude réalisée par Malavaud et al. est théorique et qu'une étude médico-économique prospective spécifiquement dédiée au test PCA3 est nécessaire. [117,132]

## **12/Conclusions et perspectives :**

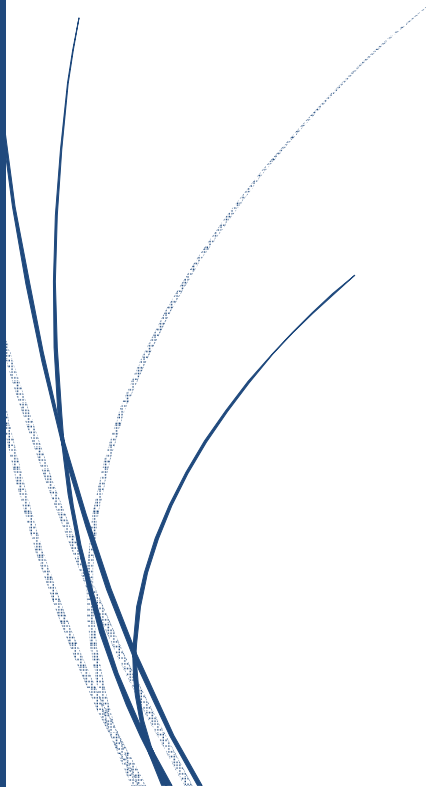
Notre étude visant à évaluer le test urinaire PCA3 chez les patients adressés pour biopsies prostatiques du fait d'une augmentation du PSA sérique, d'un toucher rectal anormal et/ou d'antécédents familiaux de cancer prostatique. Le score PCA3 médian était significativement plus élevé chez les patients avec biopsies positives et le risque de biopsies positives augmentait significativement avec le score PCA3. Le score PCA3 apparaît comme un prédicteur de la positivité des biopsies, significativement indépendant d'autres prédicteurs comme l'âge, le résultat du toucher rectal, le volume prostatique, l'éventuel antécédent de biopsies antérieures négatives et la concentration sérique de

PSA. La mise à disposition du test PCA3 augmenterait la pertinence de la décision de biopsie : gain dans l'AUC et augmentation du bénéfice clinique. Le seuil de 35 habituellement retenu dans la littérature est effectivement apparu comme un bon compromis entre la sensibilité et la spécificité mais l'abaissement du seuil est probablement souhaitable pour minimiser le risque d'ignorer un cancer significatif. Le score PCA3 médian n'était pas significativement différent entre les tumeurs de Gleason 6 et les tumeurs de Gleason  $\geq 7$ . Par contre, il était plus élevé pour les tumeurs dont l'extension locale était plus importante. Si l'on avait utilisé préalablement aux biopsies le test urinaire PCA3 avec un seuil de décision à 20, on aurait évité 35% des biopsies (1000/2860) tout en n'ignorant que 12% des cancers (13/140). Parmi ces cancers potentiellement non diagnostiqués, seuls 4 étaient de score de Gleason  $\geq 7$ .

Le test urinaire PCA3 constitue ainsi un outil diagnostique permettant de moduler la prescription de biopsies prostatiques. Il permet a priori de réduire le nombre de biopsies inutiles et les complications graves qui leur sont potentiellement liées. Le bénéfice clinique démontré doit être ultérieurement validé par une étude médico-économique nuanciant les résultats cliniques par des considérations en termes de coût de soins de santé.



## *Partie VI : Conclusion*



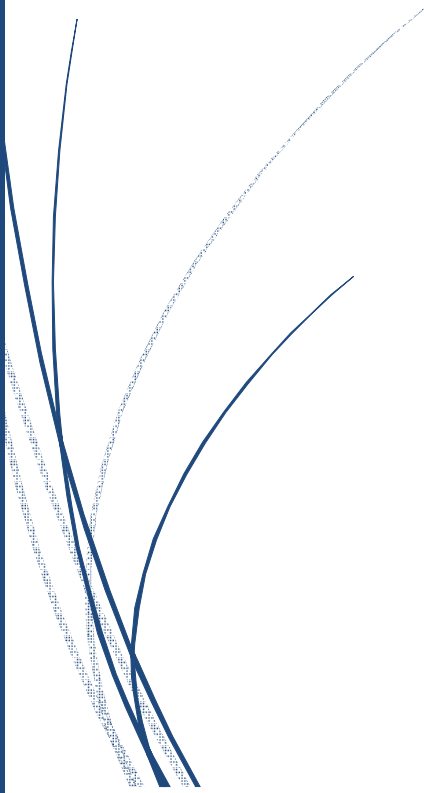
## **VII/Conclusion :**

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme et constitue la 5ème cause de décès par cancer. Son diagnostic est orienté par le toucher rectal et le dosage sérique du PSA (antigène spécifique de la prostate), et repose sur la réalisation de biopsies prostatiques. Le PSA est cependant un marqueur sanguin ayant une faible spécificité : il peut être également augmenté en cas de prostatite ou d'hypertrophie bénigne de la prostate. On peut de plus difficilement se baser sur le PSA sérique pour faire la distinction entre les cancers indolents (ne mettant pas en jeu le pronostic vital et pouvant être surveillés) des cancers agressifs (qui nécessitent un traitement radical). Le développement de biomarqueurs capables d'améliorer la spécificité du PSA est donc nécessaire.

Parmi les nouveaux biomarqueurs en cours de développement pour l'aide au diagnostic dans le cancer de la prostate, PCA3 tient une place à part. Sa mesure dans les urines remplit pour l'instant un certain nombre de points du cahier des charges demandé à un marqueur utilisable en pratique clinique : l'échantillon biologique est facile d'accès (recueil des urines après toucher rectal appuyé), la technique de mesure est transposable d'une équipe à l'autre (un kit commercial est déjà disponible) et les performances statistiques du test PCA3 sont bonnes, retrouvées par plusieurs équipes différentes sur des populations d'origines différentes. En pratique, le test PCA3 semble apporter la spécificité qui manquait au dosage sérique du PSA et pourrait en constituer un complément utile. Il reste à déterminer ses indications en pratique clinique, en privilégiant la distinction entre cancer et prostate non cancéreuse, la distinction entre cancer évolutif et cancer indolent ou encore la meilleure sélection des patients pouvant réellement bénéficier des biopsies prostatiques.



## *Partie VII : Résumé*



## RESUME

**Titre:** Utilité diagnostique et pronostique du PCA3; état de l'art au Maroc. à propos de 45 cas.

**Auteur:** TROUSSI Othman.

**Mots clés:** PCA3–Cancer de la prostate–Diagnostic–Pronostic–Biopsies prostatiques.

Le cancer de la prostate est le cancer le plus diagnostiqué chez l'homme. Les recommandations actuelles des sociétés savantes sont celles d'un dépistage par l'association annuelle d'un toucher rectal et d'un dosage du PSA. Cependant, le PSA présente des performances diagnostiques insuffisantes à cause de sa faible spécificité. Le gène PCA3, est un des marqueurs urinaires les plus étudié à cause de sa surexpression dans le cancer par rapport au tissu prostatique non cancéreux.

Par ce travail nous souhaitons évaluer la pertinence du marqueur PCA3 dans la démarche diagnostique et pronostique du cancer de la prostate.

Une étude rétrospective menée au service d'urologie de H.M.I.M.V de rabat, sur les dossiers des patients suivis entre janvier 2011 et décembre 2017; incluant 45 patients candidats à une première série de biopsies de prostate, et chez qui nous avons dosé deux fois le score PCA3 avant et après la série de biopsies.

L'indication des biopsies a été posée pour un toucher rectal suspect dans 24 cas, ces biopsies ont permis de diagnostiquer 18 cancers de prostate.

Un seuil de 35 a été défini pour différencier, avec le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité, les sujets normaux ou ayant une HBP des sujets atteints d'un cancer de la prostate.

Le score PCA3 médian était significativement plus élevé chez les patients avec biopsies positives et est représenté sur une échelle de continuum de risque, plus le score de PCA3 est élevé, plus la probabilité que la biopsie prostatique soit positive est forte.

Notre étude a confirmé le concept théorique: il n'y avait pas de différence significative entre le score PCA3 avant et après BP.

## ABSTRACT

**Title:** Diagnostic and Prognostic Utility of PCA3; State of the art in Morocco. about 45 cases.

**Author:** TROUSSI Othman.

**Key words:** PCA3-Prostate cancer-Diagnosis-Prognosis-Prostatic biopsies.

Prostate cancer is the most diagnosed cancer in men. The current recommendations of learned societies are those of screening by the annual association of a digital rectal examination and a PSA assay. However, PSA has insufficient diagnostic performance because of its low specificity. The PCA3 gene, is one of the most studied urinary markers because of its overexpression in cancer compared to non-cancerous prostate tissue.

Through this work we want to evaluate the relevance of the PCA3 marker in the diagnostic and prognostic approach to prostate cancer.

A retrospective study conducted in the urology department of H.M.I.M.V of rabat, on patient records taken between January 2011 and December 2017; including 45 patients who were candidates for a first series of prostate biopsies, and twice the PCA3 score.

A first urinary assay of PCA3 was performed, patients were then scheduled for an initial series of prostate biopsies, and a new PCA3 assay was then performed after the biopsy.

The indication of the biopsies was posed for a digital rectal examination suspected in 24 cases, these biopsies made it possible to diagnose 18 cancers of prostate.

A threshold of 35 has been defined to differentiate, with the best compromise between sensitivity and specificity, subjects normal or having BPH of subjects with prostate cancer.

The median PCA3 score was significantly higher in patients with positive biopsies and is represented on a risk continuum scale, the higher the PCA3 score, the greater the likelihood that the prostate biopsy is positive.

Our study confirmed the theoretical concept: there was no significant difference between the PCA3 score before and after BP.

## ملخص

**العنوان:** الفائدة التشخيصية والإنذارية ل PCA3 ; الحالة الفنية في المغرب. بصدد 45 حالة

**المؤلف:** تروسي عثمان.

**الكلمات الأساسية:** PCA3- سرطان البروستاتا - التشخيص - التنبؤ - خزعات البروستات.

سرطان البروستات هو السرطان الأكثر تشخيصاً عند الرجال. التوصيات الحالية للمجتمعات العالمية هي تلك التي يتم فحصها من خلال الارتباط السنوي لفحص المستقيم ومعاينة PSA. ومع ذلك ، فإن PSA ليس لديه أداء تشخيصي كافٍ بسبب خصوصيته المنخفضة الجين PCA3، هو واحد من أكثر المؤشرات البولية دراسة لفرط إفرازه في السرطان مقارنة مع الأنسجة البروستاتا غير السرطانية. من خلال هذا العمل نريد تقييم مدى ملاءمة الاختبار PCA3 في النهج التشخيصي والندير لسرطان البروستاتا.

دراسة استرجاعية أجريت في قسم المسالك البولية في H.M.I.MV في الرباط ، على سجلات المرضى التي أجريت بين يناير 2011 وديسمبر 2017. بما في ذلك 45 مريضاً كانوا مرشحين لسلسلة أولى من خزعات البروستات ، ومرتين درجة PCA3.

تم إجراء أول فحص البول من PCA3 ، ثم تم تحديد موعد المرضى لسلسلة أولية من خزعات البروستاتا ، وبعد ذلك تم إجراء فحص PCA3 جديد بعد الخزعة.

تم وضع إشارة إلى الخزعات لفحص المستقيم في 24 حالة ، مكنت هذه الخزعات من تشخيص 18 سرطان البروستاتا.

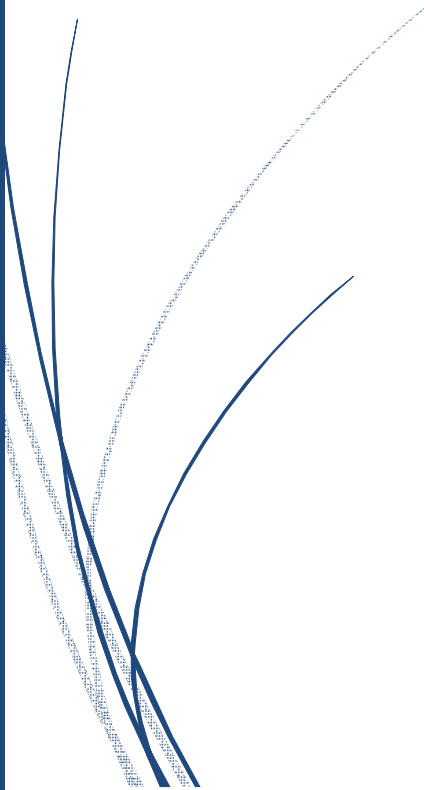
تم تحديد عتبة 35 للتمييز ، مع أفضل حل وسط بين الحساسية والنوعية ، الأشخاص العادية أو وجود BPH من الأشخاص المصابين بسرطان البروستاتا.

كانت درجة PCA3 المتوسطة أعلى بشكل ملحوظ في المرضى الذين لديهم خزعات إيجابية وتم تمثيلهم على مقياس استمراري للمخاطرة ، وكلما ارتفعت درجة PCA3 ، زادت احتمالية أن تكون خزعة البروستات إيجابية.

أكدت دراستنا المفهوم النظري: لم يكن هناك فرق كبير بين درجة PCA3 قبل و بعد PB.



## *Partie IIX : Bibliographie*



- [1] Vlaeminck-Guillem V., Ruffion A., Andre J. Place du test urinaire PCA3 pour le diagnostic du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2018;18:259-265.
- [2] Sindhvani P., Wilson C.M. Prostatitis and serum prostate-specific antigen. *Curr Urol Rep* 2015;6:307-312.
- [3] Irani J., Levillain P., Goujon J.M., Bon D., Doré B., Aubert J. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol* 1997;157:1301-1303.
- [4] Lechevallier E., Echazarian C., Ortega J.C., et al. Kinetics of postbiopsy levels of serum free prostate-specific antigen and percent free prostate-specific antigen. *Urology* 2018;53:731-735.
- [5] Bussemakers M.J., van Bokhoven A., Verhaegh G.W., Smit F.P., Karthaus H.F., Schalken J.A., et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975-5979.
- [6] Hessels D., Klein Gunnewiek J.M., van Oort I., Karthaus H.F., van Leenders G.J., van Balken B., et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2017;44:8-15 [discussion 15-6].
- [7] Globocan 2008. Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018, <http://globocan.iarc.fr/>

- [8] Rebbeck T R, Devesa SS, Chang BL, Bunker CH, Cheng I, Cooney K, Eeles R, Fernan.dez P, Giri VN. Global patterns of prostate cancer incidence, Agressiveness, and Mortality in men of African descent.
- [9] Sellami A, Boudawara T, Hsairi M , Jlidi R, Ashour N. Incidence des cancers dans le gouvernement de Sfax 2000-2002 édition 2007.
- [10] Bouhafed A, Hammouda D . Regitre des tumeurs d'Alger 2006.
- [11] Ibrahim A.S, Mikhail N.H, Khaled H, Baraka H, Abdeen M, Bishara A, Abdelwahed S, Abdelltif A. Cancer profile in Aswan, Egypt, Methodology and Results chart book 2008. Edition 2016.
- [12] Benider A, Harif M, Karkouri M, Quessar A, Sahraoui S, Squalli S. Registre descancers de la region Grand Casablanca. 2005, 2006, 2007. Edition 2016.
- [13] Tazi MA, Er Raki A, Benjaafer N. Incidence des cancers à Rabat. 2006-1008. Edition 2016.
- [14] Hafid Imane. Registre hospitalier des cancers : Résultats préliminaires du service d'anatomie pathologique CHU Hassan 2 Fès, doctorat en médecine, Fès, Faculté de médecine et pharmacie, 2009, p 235.
- [15] Hermabessière J, Taillandier J. Physiologie de la prostate. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris) Néphrologie-Urologie ; 2016 :18500-B-10.
- [16] McNeal JE. The prostate and prostatic urethra : a morphologic synthesis. J Urol 2016 ;107 :1008-16.

- [17] McNeal JE. Normal Histology of the prostate. *Am J Surg Pathologie* 1998 ;12 :619-33.
- [18] Lowsley OS. The Prostate gland in old age. *Ann Surg* 1915 ;62 :716-37.
- [19] McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 2008 ;49 :347-57.
- [20] Seisan T, Rouprêt M, Droupy S. La prostate : une glande au carrefour uro- génital. *Progrès en urologie*. 2016; 22 : S2-S6.
- [21] Lemaitre L, Delebarre A, Villers A, Puech P. échographie et imagerie par résonance magnétique de la prostate normale. *Radiodiagnostic – Urologie Gynécologie* 34-420-A-10 2017.
- [22] McNeal J-E, Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. *Prog Clin Biol Res* 2014 ;145 :27-53.
- [23] Rabbani F, Stapleton A-M, Kattan M-W, Scardino PT. Factors predicting recovery of erection after radical prostatectomy. *J Urol* 2016;164(6) :1929-34.
- [24] McNeal JE. Origine and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol* 2008 ;15 :340-5.
- [25] McNeal JE. The anatomic heterogeneity of the prostate. *Prog Clin Biol Res* 2016 ;37 :149-60.

- [26] François Richard, Henry Botto. Cancer de la prostate. EMC - Urologie 1993:1-0 [Article 18-560-A-10].
- [27] Cornu JN, Cussenot O. biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique, Urologie 2011 18-500-B-10.
- [28] Martin PM, Muracciole X, Berenguer C, Boudouresque F, Ouafik LH évolution de la cellule normale à la cellule cancéreuse prostatique hormonodépendante-hormono-indépendante Médecine Nucléaire 32(2008) 5-23.
- [29] Ohi M, Ito K, Suzuki K, Yamanaka H. Diagnostic significance of PSA density adjusted by transition zone volume in males with PSA levels between 2 and 4 ng/ml Eur Urol 2014 ;45 :92-6.
- [30] Stewart LV, Weigel NL, Vitamin D and prostate cancer, Exp Biol Med 2004 ; 229 :277.
- [31] Ylikomi T, Laaksi I, Lou Y-R, Martikainen P, Miettinen S, Pennanen P, et al. Antiproliferative action of vitamin D. Vitam Horm 2016 ;64 :357-406.
- [32] Smith JR, Freije D, Carpten J-D, Gronberg H, Xu J, Isaacs S-D, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. Science 2016 ; 274 :1371-4.

- [33] Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al. Use of prostate specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 5-10 ng/ml : systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015 ;48 :386-99.
- [34] Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, Peltola M, Peterson K, et al. A Four-Kallikrein Panel Predicts Prostate Cancer in Men With recent screening : data from the European randomized study of screening for prostate cancer, Rotterdam. *Clin Cancer Res* 2016 ;16 :3232-9.
- [35] Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, et al. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/ total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/ml. *Urology* 2009;54:517-22.
- [36] Ohi M, Ito K, Suzuki K, Yamamoto T, Yamanaka H. Diagnostic significance of PSA density adjusted by transition zone volume in males with PSA levels between 2 and 4ng/ml. *Eur Urol* 2014;45:92-6.
- [37] Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, Hruby S, et al. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology* 2009;54:846-52.
- [38] Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2014;351:125-35.

- [39] Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA* 2015;294:440-7.
- [40] O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, Smith B, Stasi J, Guillonneau B, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2016;27:3591-7.
- [41] Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;27:398-403.
- [42] Soulié M., Rébillard X., Villers A. Le dépistage du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2003;13:1272-1275.
- [43] Villers A., Rébillard X., Soulié M., Davin J.L., Coloby P., Moreau J.L., et al. Le dépistage du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2003;13:209-214.
- [44] Schalken J.A. Validation of molecular targets in prostate cancer. *BJU Int* 2005;96:23-29.
- [45] Bussemakers M.J., van Bokhoven A., Verhaegh G.W., Smit F.P., Karthaus H.F., Schalken J.A., et al. *DD3*: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975-5979.

- [46] de Kok J.B., Verhaegh G.W., Roelofs R.W., Hessels D., Kiemeney L.A., Aalders T.W., et al. *DD3(PCA3)*, a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002;62:2695-2698.
- [47] Hessels D., Klein Gunnewiek J.M., van Oort I., Karthaus H.F., van Leenders G.J., van Balken B., et al. *DD3(PCA3)*-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8-15.
- [48] Popa I., Fradet Y., Beaudry G., Hovington H., Tetu B. Identification of *PCA3(DD3)* in prostatic carcinoma by in situ hybridization. *Mod Pathol* 2007;20:1121-1127.
- [49] Bialkowska-Hobrzanska H., Driman D.K., Fletcher R., Harry V., Razvi H. Expression of human telomerase reverse transcriptase, survivin, *DD3* and *PCGEM1* messenger RNA in archival prostate carcinoma tissue. *Can J Urol* 2006;13:2967-2974.
- [50] Landers K.A., Burger M.J., Tebay M.A., Purdie D.M., Scells B., Samaratunga H., et al. Use of multiple biomarkers for a molecular diagnosis of prostate cancer. *Int J Cancer* 2005;114:950-956.
- [51] Balcerczak E., Mirowski M., Sasor A., Wierzbicki R. Expression of *p65*, *DD3* and *c-erbB2* genes in prostate cancer. *Neoplasma* 2003;50:97-101.
- [52] van Bokhoven A., Varella-Garcia M., Korch C., Johannes W.U., Smith E.E., Miller H.L., et al. Molecular characterization of human prostate carcinoma cell lines. *Prostate* 2003;57:205-225.

- [53] Jung M, Xu C, Spethmann J, Johannsen M, Deger S, Stephan C, et al.: Re: Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, van Balken B, et al. *DD3(PCA3)*-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44:8–16. *Eur Urol* 2004; 46: 271–2.
- [54] Vaananen R.M., Rissanen M., Kauko O., Junnila S., Vaisanen V., Nurmi J., et al. Quantitative real-time RT-PCR assay for *PCA3*. *Clin Biochem* 2008;41:103-108.
- [55] Iwakiri J., Granbois K., Wehner N., Graves H.C., Stamey T. An analysis of urinary prostate specific antigen before and after radical prostatectomy: evidence for secretion of prostate specific antigen by the periurethral glands. *J Urol* 1993;149:783-786.
- [56] Tinzi M., Marberger M., Horvath S., Chypre C. *DD3PCA3* RNA analysis in urine – a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004;46:182-186.
- [57] Fradet Y., Saad F., Aprikian A., Dessureault J., Elhilali M., Trudel C., et al. uPM3™, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology* 2004;64:311-315.
- [58] Groskopf J., Aubin S.M., Deras I.L., Blase A., Bodrug S., Clark C., et al. APTIMA® *PCA3* molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006;52:1089-1095.

- [59] van Gils M.P., Hessels D., van Hooij O., Jannink S.A., Peelen W.P., Hanssen S.L., 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* 2017;13:939-943.
- [60] van Gils M.P., Cornel E.B., Hessels D., Peelen W.P., Witjes J.A., Mulders P.F., et al. Molecular *PCA3* diagnostics on prostatic fluid. *Prostate* 2017;67:881-887.
- [61] Sokoll L.J., Ellis W., Lange P., Noteboom J., Elliott D.J., Deras I.L., et al. A multicenter evaluation of the *PCA3* molecular urine test: pre-analytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy. *Clin Chim Acta* 2018;389:1-6.
- [62] Meng F.J., Shan A., Jin L., Young C.Y. The expression of a variant prostate-specific antigen in human prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;11:305-309.
- [63] Marks L.S., Fradet Y., Deras I.L., Blase A., Mathis J., Aubin S.M., et al. *PCA3* molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2017;69:532-535.
- [64] Haese A., Van Poppel H., Marberger M., Mulders P.F., Abbou C.C., Boccon-Gibod L., et al. The value of the *PCA3* assay in guiding decision which men with a negative prostate biopsy need immediate repeat biopsy: preliminary European data. *Eur Urol Suppl* 2017;6:48.

- [65] Rittenhouse H. Analytical and clinical factors in the quality and standardization of two prostate cancer tests. *Tumor Biol* 2017;28:24.
- [66] Meid F.H., Gygi C.M., Leisinger H.J., Bosman F.T., Benhattar J. The use of telomerase activity for the detection of prostatic cancer cells after prostatic massage. *J Urol* 2017;165:1802-1805.
- [67] Goessl C., Muller M., Heicappell R., Krause H., Straub B., Schrader M., et al. DNA-based detection of prostate cancer in urine after prostatic massage. *Urology* 2011;58:335-338.
- [68] Cairns P. Gene methylation and early detection of genitourinary cancer: the road ahead. *Nat Rev Cancer* 2017;7:531-543.
- [69] Hessels D., Smit F.P., Verhaegh G.W., Witjes J.A., Cornel E.B., Schalken J.A. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:5103-5108.
- [70] Laxman B., Tomlins S.A., Mehra R., Morris D.S., Wang L., Helgeson B.E., et al. Noninvasive detection of TMPRSS2: ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. *Neoplasia* 2016;8:885-888.
- [71] Laxman B., Morris D.S., Yu J., Siddiqui J., Cao J., Mehra R., et al. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res* 2018;68:645-649.
- [72] Pierre-Olivier Bosset, Alexandre de La Taille, Chapitre 16 - Tumeurs de la prostate, Item 307 - UE 9.

- [73] Bussemakers M.J., van Bokhoven A., Verhaegh G.W., et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 2009;59:5975-5979.
- [74] Hessels D., Klein Gunnewiek J.M., van Oort I., et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2013;44:8-15.
- [75] Vlaeminck-Guillem V., Ruffion A., Andre J. Place du test urinaire PCA3 pour le diagnostic du cancer de prostate. *Prog Urol* 2008;18:259-265.
- [76] de Kok J.B., Verhaegh G.W., Roelofs R.W., et al. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2012;62:2695-2698.
- [77] Tinzi M., Marberger M., Horvath S., et al. DD3PCA3 RNA analysis in urine--a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2014;46:182-186.
- [78] Fradet Y., Saad F., Aprikian A., et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology* 2014;64:311-315.
- [79] van Gils M.P., Hessels D., van Hooij O., 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* 2017;13:939-943.

- [80] Groskopf J., Aubin S.M., Deras I.L., et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2016;52:1089-1095.
- [81] Partin A.W., et al.. *J Urol* 2017;177:538 abs. 1623.
- [82] Deras I.L., Aubin S.M., Blase A., et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-1592.
- [83] Marks L.S., Fradet Y., Deras I.L., et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2017;69:532-535.
- [84] Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical Utility of the PCA3 Urine Assay in European Men Scheduled for Repeat Biopsy. *Eur Urol* 2008;26: [Epub ahead of print].
- [85] Ploussard G., et al.. *Prog Urol* 2015;18:769 [abs. 167].
- [86] Bastien L., et al.. *Prog Urol* 2017;18:768 [abs. 166].
- [87] van Gils M.P., Hessels D., Hulsbergen-van de Kaa C.A., et al. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate* 2008;68:1215-1222.
- [88] Whitman E.J., Groskopf J., Ali A., et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol* 2008;180:1975-1978.

- [89] Nakanishi H., Groskopf J., Fritsche H.A., et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008;179:1804-1809.
- [90] Hessels D., Klein Gunnewiek J.M., van Oort I., Karthaus H.F., van Leenders G.J., van Balken B., et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2017;44:8-15 [discussion 15-6].
- [91] van Gils M.P., Hessels D., van Hooij O., Jannink S.A., Peelen W.P., Hanssen S.L., 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* 2017;13:939-943.
- [92] Groskopf J., Aubin S.M., Deras I.L., Blase A., Bodrug S., Clark C., et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2016;52:1089-1095 [Epub 2006].
- [93] Marks L.S., Fradet Y., Deras I.L., Blase A., Mathis J., Aubin S.M., et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2017;69:532-535.

- [94] Haese A., de la Taille A., van Poppel H., Marberger M., Stenzl A., Mulders P.F., et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081-1088 [Epub 2008].
- [95] Bastien L., Ploussard G., Robert G., Salomon L., Vordos D., Hoznek A., et al. Persistance d'un risque de cancer chez les patients ayant des biopsies négatives mais un test PCA3 positif. *Prog Urol* 2016;18:768 [abs 0166].
- [96] De Kok J.B., Verhaegh G.W., Roelofs R.W., Hessels D., Kiemeny L.A., Aalders T.W., et al. DD3 (PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2016;62:2695-2698.
- [97] Ploussard G., De La A., Taille Test urinaire PCA3 en pratique clinique. *Prog Urol FMC* 2016;19:86-90.
- [98] Partin A.W., Mangold L.A., Gurganus R.T. Biological variation of PCA3 score in men previously diagnosed with prostate cancer. *J Urol* 2017;177:538 [abstract 1623].
- [99] Deras I.L., Aubin S.M., Blase A., Day J.R., Koo S., Partin A.W., et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-1592 [Epub 2008].
- [100] Kirby R.S., Fitzpatrick J.M., Irani J. Prostate cancer diagnosis in the new millennium: strengths and weaknesses of prostate-specific antigen and the discovery and clinical evaluation of prostate cancer gene 3 (PCA3). *BJU Int* 2015;103:441-445 [Epub 2009].

- [101] Tinzi M., Marberger M., Horvath S., Chypre C. DD3PCA3 RNA analysis in urine – a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2014;46:182-186 [discussion 187].
- [102] Ploussard G., Irani J., Vlaeminck-Guillem V., Ruffion A., Bastien L., Robert G., et al. Intérêt du score PCA3 dans l'évaluation initiale du risque de cancer de prostate avant première série de biopsies. *Prog Urol* 2008;18:768 [Abs 0167].
- [103] Jansen F.H., Roobol M., Jenster G., Schröder F.H., Bangma C.H. Screening for prostate cancer in 2008 II: the importance of molecular subforms of prostate-specific antigen and tissue kallikreins. *Eur Urol* 2015;55:563-574 [Epub 2008. Review].
- [104] Auprich M., Bjartell A., Chun F.K., de la Taille A., Freedland S.J., Haese A., et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:1045-1054.
- [105] Bradley L.A., Palomaki G., Gutman S., Samson D.J., Aronson N. PCA3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. In: *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*; 2017.
- [106] Vlaeminck-Guillem V., Ruffion A., Andre J. Place du test urinaire PCA3 pour le diagnostic du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2008;18:259-265.
- [107] Vlaeminck-Guillem V., Bandel M., Cottancin M., Rodriguez-Lafrasse C., Bohbot J.M., Sednaoui P. Chronic prostatitis does not influence urinary PCA3 score. *Prostate* 2011.

- [108] Vlaeminck-Guillem V., Devonec M., Paparel P., Champetier D., Campos-Fernandes J.L., Perrin P., et al. Intérêt du test urinaire PCA3 dans la décision de biopsie prostatique : l'expérience du centre hospitalier Lyon-Sud. *Ann Biol Clin (Paris)* 2011;69:31-39.
- [109] Groskopf J., Aubin S.M., Deras I.L., Blase A., Bodrug S., Clark C., et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2016;52:1089-1095.
- [110] Chun F.K., de la Taille A., van Poppel H., Marberger M., Stenzl A., Mulders P.F., et al. Prostate Cancer Gene 3 (PCA3): development and internal validation of a novel biopsy nomogram. *Eur Urol* 2017;56:659-668.
- [111] Ruffion A., Devonec M., Champetier D., Decaussin-Petrucci M., Rodriguez-Lafrasse C., Paparel P., et al. PCA3 and PCA3-based nomograms improve diagnostic accuracy in patients undergoing first prostate biopsy. *Int J Mol Sci* 2013;14:17767-17780.
- [112] Floriano-Sanchez E., Cardenas-Rodriguez N., Castro-Marin M., Alvarez-Grave P., Lara-Padilla E. DD3(PCA3) gene expression in cancer and prostatic hyperplasia. *Clin Invest Med* 2016;32:E258.
- [113] Remzi M., Haese A., Van Poppel H., De La Taille A., Stenzl A., Hennenlotter J., et al. Follow-up of men with an elevated PCA3 score and a negative biopsy: does an elevated PCA3 score indeed predict the presence of prostate cancer?. *BJU Int* 2016;106:1138-1142.

- [114] Roobol M.J., Schroder F.H., van Leenders G.L., Hessels D., van den Bergh R.C., Wolters T., et al. Performance of Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) and Prostate-Specific Antigen in prescreened men: reproducibility and detection characteristics for prostate cancer patients with high PCA3 scores ( $\geq 100$ ). *Eur Urol* 2016.
- [115] Schroder F.H., Venderbos L.D., van den Bergh R.C., Hessels D., van Leenders G.J., van Leeuwen P.J., et al. Prostate Cancer Antigen 3: diagnostic outcomes in men presenting with urinary Prostate Cancer Antigen 3 scores  $\geq 100$ . *Urology* 2014;83:613-616.
- [116] Aubin S.M., Reid J., Sarno M.J., Blase A., Aussie J., Rittenhouse H., et al. Prostate Cancer Gene 3 score predicts prostate biopsy outcome in men receiving Dutasteride for prevention of prostate cancer: results from the REDUCE trial. *Urology* 2011;78:380-385.
- [117] Chevli K.K., Duff M., Walter P., Yu C., Capuder B., Elshafei A., et al. Urinary PCA3 as a predictor for prostate cancer in a cohort of 3073 men undergoing initial prostate biopsy. *J Urol* 2016.
- [118] Tallon L., Luangphakdy D., Ruffion A., Colombel M., Devonec M., Champetier D., et al. Comparative evaluation of urinary PCA3 and TMPRSS2: ERG scores and serum PHI in predicting prostate cancer aggressiveness. *Int J Mol Sci* 2014;15:13299-13316.
- [119] Balcerczak E., Mirowski M., Sasor A., Wierzbicki R. Expression of p65 DD3 and c-erbB2 genes in prostate cancer. *Neoplasma* 2013;50:97-101.

- [120] Nakanishi H., Groskopf J., Fritsche H.A., Bhadkamkar V., Blase A., Kumar S.V., et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008;179:1804-1809.
- [121] Malavaud B., Cussenot O., Mottet N., Rozet F., Ruffion A., Smets L., et al. Impact of adoption of a decision algorithm including PCA3 for repeat biopsy on the costs for prostate cancer diagnosis in France. *Journal of medical economics*. 2013;16:358-363.
- [122] Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2016;98:529—34.
- [123] Akin O, Sala E, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Ishill NM, Pucar D, et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology* 2016;239:784—92.
- [124] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746—57.
- [125] de la Taille A, Irani J, Graefen M, Chun F, de Reijke T, Kil P, et al. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol* 2017;185: 2119—25.
- [126] Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2016;183:963—8.

- [127] Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2017;69:532—5.
- [128] Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2016;54:1081—8.
- [129] Niaf E, Rouviere O, Mege-Lechevallier F, Bratan F, Lartzien C. Computer-aided diagnosis of prostate cancer in the peripheral zone using multiparametric MRI. *Phys Med Biol* 2012;57:3833—51.
- [130] Kim CK, Park BK, Kim B. Diffusion-weighted MRI at 3 T for the evaluation of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2016;194:1461—9.
- [131] Singh AK, Kruecker J, Xu S, Glossop N, Guion P, Ullman K, et al. Initial clinical experience with real-time transrectal ultrasonography-magnetic resonance imaging fusion-guided prostate biopsy. *BJU Int* 2016;101:841—5.
- [132] Malavaud B, Cussenot O, Mottet N, Rozet F, Ruffion A, Smets L, et al. Impact of adoption of a decision algorithm including PCA3 for repeat biopsy on the costs for prostate cancer diagnosis in France. *J Med Econ.* 2017;16(3):358-63.

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاع علاصحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

**الفائدة التشخيصية والتنبئية لـ PCA3  
الحالة الفنية في المغرب  
بصدد 45 حالة**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرفه

**السيد: عثمان تروسي**

المزاد في: 20 أكتوبر 1992 بالخميسات

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية: PCA3 - سرطان البروستات - التشخيص - التنبؤ -**  
خزعات البروستات.

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيس

السيد: ياسين نويبي

أستاذ في جراحة المسالك البولية

مشرف

السيد: عبد اللطيف جنان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

أعضاء

السيد: طيب كبداني

أستاذ في علم الأورام والعلاج بالأشعة

السيد: حسن سيفاط

أستاذ في علم الأورام والعلاج بالأشعة

السيدة: نجاة لمعلمي

أستاذة في علم التشريح الدقيق