

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

ANNEE 2017

THESE N°:153

**INTERET DU MARQUEUR PCA3 DANS  
LE DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC DU CANCER  
DE LA PROSTATE**

**THÈSE**

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

PAR

**Mr BOULID Mehdi**

Né le 06 Juin 1991 à Kénitra

**Pour l'Obtention du doctorat en médecine**

**MOTS CLES** : Cancer de la prostate – PCA3 – Diagnostic – Pronostic.

**JURY**

**Mr. Kh. EL KHADIR**

Professeur d' Urologie

**Mr. A. JANANE**

Professeur d'Urologie

**Mr. T. DOUBLALI**

Professeur de Microbiologie

**Mr. H. SIFAT**

Professeur de Radiothérapie-Oncologie

**Mr. Kh. HADADI**

Professeur de Radiothérapie-Oncologie

**Mme. N. LAMALMI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

**PRESIDENTE**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

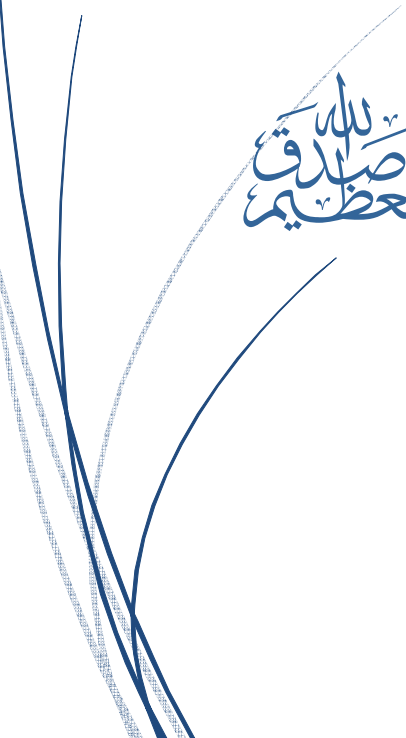


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك 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 ALAOU  
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    | Médecine Interne – <b><u>Clinique Royale</u></b> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation                          |
| Pr. SETTAF Abdellatif    | pathologie Chirurgicale                          |

**Novembre et Décembre 1985**

|                    |                         |
|--------------------|-------------------------|
| Pr. BENSAID Younes | Pathologie Chirurgicale |
|--------------------|-------------------------|

**Janvier, Février et Décembre 1987**

|                           |                    |
|---------------------------|--------------------|
| Pr. CHAHED OUZZANI Houria | Gastro-Entérologie |
| Pr. LACHKAR Hassan        | Médecine Interne   |
| Pr. YAHYAOUY Mohamed      | Neurologie         |

**Décembre 1988**

|                                |                       |
|--------------------------------|-----------------------|
| Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. DAFIRI Rachida             | Radiologie            |

**Décembre 1989**

|                     |                                                   |
|---------------------|---------------------------------------------------|
| Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne – <b><u>Doyen de la FMPR</u></b> |
|---------------------|---------------------------------------------------|

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. BENSOUA 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. BENSOUA 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  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

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  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
**Doyen de la FMPA**  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie

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

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  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Néphrologie  
 Cardiologie

### **Novembre 1997**

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

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



### **Novembre 1998**

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

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

### **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

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

### **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  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

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

Pr. ROUIMI Abdelhadi\*  
**Décembre 2000**  
Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

**Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE 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. SABBAB Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**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  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*

Neurologie

ORL

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



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

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  
 Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. AZIZ Nouredine\*

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  
 Ophtalmologie  
 Radiologie



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 Najia

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

### **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

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid

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



Anesthésie Réanimation

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

Réanimation médicale

Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhoussaine\*  
 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 Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Moncef\*  
 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

### **Décembre 2008**

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  
 Hématologique  
 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

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

### **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\*

### **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\*  
 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  
 Pr. ELFATEMI Nizare

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



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

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

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\*

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 Biologie  
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  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISI Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie – chimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Microbiologie  
Biochimie – chimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biologie moléculaire  
Biologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

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



*DEDICACES*

*A Allah*  
*Tout puissant*  
*Qui m'a inspiré,*  
*Qui m'a guidé dans le bon chemin,*  
*Je vous dois ce que je suis devenu*  
*Louange est remerciements*  
*Pour votre clémence et miséricorde*

*Au Prophète Mohamed*  
*Que la prière et la paix d'Allah soient sur lui ainsi que ses compagnons.*

*A ma très chère mère OUAFAA AJJOVTI*

*Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur l'amour et le respect que je vous porte.*

*Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans les moments les plus difficiles.*

*Pour toutes vos prières et vos sacrifices, je vous remercie et vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour et éternelle reconnaissance. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.*

*A mon très cher père HASSAN BOULID*

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer mes meilleures reconnaissances.*

*Vous avez guidé mes premiers pas, et vous étiez toujours une source intarissable d'amour et de sacrifice.*

*J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne, toute ma vie personnelle et professionnelle, de votre éducation et de votre confiance.*

*Puisse Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie.*



**A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE**

**Monsieur le Professeur Khalid EL KHADER**

**Professeur d'Urologie**

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en  
acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités  
humaines soient pour nous une source d'inspiration et un exemple à  
suivre.*

*Veillez trouver cher maitre dans ce modeste travail  
l'assurance de notre grande estime et profond respect.*



**A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE**

**Monsieur le Professeur Abdellatif JANANE**

**Professeur d'urologie**

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et  
d'apprécier vos qualités et vos valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont  
énormément marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération  
et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques  
et humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde  
gratitude.*

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE**

**Monsieur le Professeur Taoufik DOUBLALI**

**Professeur de Microbiologie**

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

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

*Veillez croire, cher maître, à l'assurance de notre respect et notre considération.*

**ANOTRE MAITRE JUGE DE THESE**

**Monsieur Hassan SIFAT**

**Professeur de Radiothérapie**

*Votre présence dans ce jury témoigne de l'importance  
que vous accordez à chacun de vos étudiants.*

*Permettez-nous de vous remercier pour l'amabilité d'avoir accepté  
de faire partie de nos juges et de vous exprimer notre  
profonde admiration.*

**A NOTRE MAITRE JUGE DE THESE**

**Monsieur Khalid HADDADI**

**Professeur de Radiothérapie Oncologie**

*Ma profonde reconnaissance et mes vifs remerciements pour m'avoir  
accordé  
de votre temps si demandé et pour avoir accepté m'assister pendant cette  
thèse.*

*Je vous remercie de tout mon cœur mon grand frère de m'avoir  
permis de réaliser et mener à bien cette thèse vos conseils  
votre grande disponibilité et votre soutien ont été  
Considérablement précieux et surtout décisifs pour le dénouement de  
cette thèse*

*Veillez accepter toute ma reconnaissance et mon plus  
profond respect.*

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE**  
**Madame le Professeur Najat LAMALMI**  
**Professeur d'Anatomie Pathologie**

*Permettez nous de vous remercier pour avoir  
si gentiment accepté de faire partie de nos juges.  
En dehors de vos connaissances claires et précises,  
dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités  
humaines et professionnelles méritent toute admiration  
et tout respect.  
Veuillez trouver ici le témoignage respectueux*

.



## *Liste des illustrations*

## ABRÉVIATIONS

|                  |                                                          |
|------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>PRR</b>       | : Prostatectomie radicale rétropubienne                  |
| <b>RT</b>        | : Radiothérapie ou EBRT: external beam radiation therapy |
| <b>ADT</b>       | : Androgen deprivation therapy= hormonothérapie          |
| <b>CSS</b>       | : Survie spécifique du cancer                            |
| <b>PSA</b>       | : Antigène spécifique de la prostate                     |
| <b>PSA DT</b>    | : Temps de doublement (doubling time) de PSA             |
| <b>PSAV</b>      | : Vitesse de PSA                                         |
| <b>H.M.I.M.V</b> | : Hôpital Militaire d'Instruction Med V                  |
| <b>CaP</b>       | : Cancer de la prostate                                  |
| <b>VPP</b>       | : Valeur prédictive positive                             |
| <b>VPN</b>       | : Valeur prédictive négative                             |
| <b>IRM</b>       | : Imagerie par résonance magnétique                      |
| <b>EAU</b>       | : Association Européenne d'urologie                      |
| <b>AUA</b>       | : Association Américaine d'urologie                      |
| <b>AFU</b>       | : Association Française d'urologie                       |
| <b>T R</b>       | : Toucher rectal                                         |
| <b>D E</b>       | : Dysfonction érectile                                   |
| <b>PET Scan</b>  | : Tomographie par émission de positon                    |
| <b>SA</b>        | : Surveillance Active                                    |
| <b>BPH</b>       | : Hypertrophie Benigne de la Prostate                    |
| <b>NIP</b>       | : Néoplasie Intra-épithéliale de la Prostate             |
| <b>HG</b>        | : Haut Grade                                             |

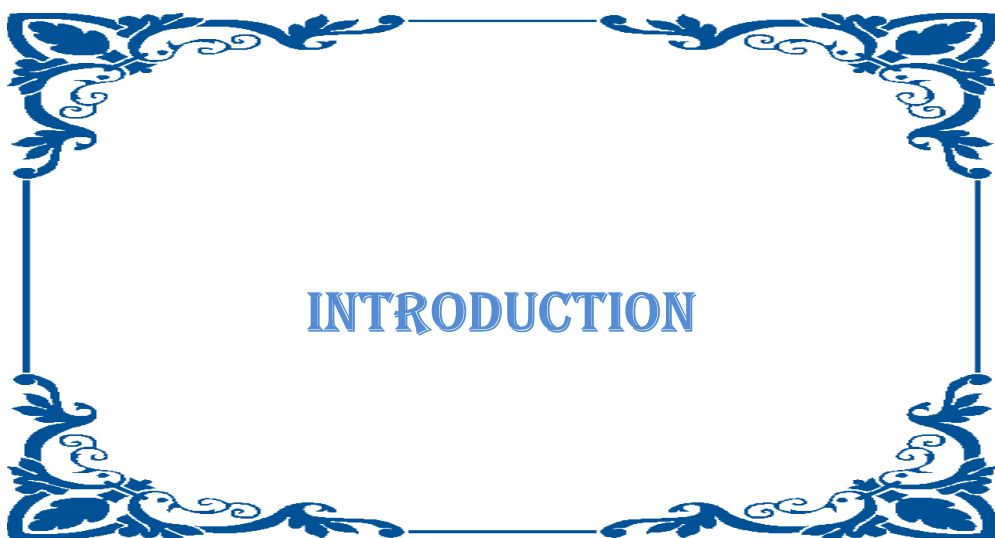


# *Sommaire*

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION .....                                                      | 1  |
| RAPPEL SUR LA GLANDE .....                                              | 3  |
| PROSTATIQUE.....                                                        | 3  |
| 1-Rappel anatomique [1,2].....                                          | 4  |
| 1.1. Situation et Morphologie externe : figure .....                    | 4  |
| 1-2Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique .....          | 6  |
| 1-3Anatomie zonale de la glande prostatique.....                        | 8  |
| 1-4-Vascularisation et innervation.....                                 | 10 |
| 1-5-Drainage lymphatique : .....                                        | 12 |
| 2-Rappel physiologique : [3,4].....                                     | 13 |
| <b>3-RAPPEL HISTOLOGIQUE : figure 6[5]</b> .....                        | 14 |
| <b>4-RAPPEL BIOCHIMIQUE : [6]</b> .....                                 | 17 |
| 1.2. Le PSA et ses formes.....                                          | 17 |
| 1-3-Calcul du temps de doublement du PSA.....                           | 20 |
| HISTOIRE NATURELLE DU <u>C</u> ANCER DE LA PROSTATE.....                | 22 |
| <b>1-COMMENT EVOLUENT LES CANCERS DE LA PROSTATE:....</b>               | 23 |
| 1-Les différentes phases de l'évolution du cancer de la prostate: ..... | 23 |
| EPIDEMIOLOGIE DU <u>C</u> ANCER DE LA PROSTATE.....                     | 25 |
| 1-Son incidence : [8] .....                                             | 26 |
| 2-Sa mortalité : .....                                                  | 30 |
| 3-Ses facteurs de RISQUE: [9] .....                                     | 32 |
| 1-1-Facteurs familiaux et hérédité .....                                | 32 |
| 1-1-Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance .....           | 33 |
| 1-1-Facteurs environnementaux.....                                      | 34 |

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| MOYENS DIAGNOSTIQUES ET SUIVI DU CANCER DE LA PROSTATE .....                                     | 37 |
| 1-L'examen Clinique : .....                                                                      | 38 |
| <b>2-LES EXAMENS PARACLINIQUES : [10].</b> .....                                                 | 38 |
| 2-1-Biologie .....                                                                               | 38 |
| 2-3-La biopsie prostatique .....                                                                 | 40 |
| <b>1. Diagnostic de certitude :</b> .....                                                        | 48 |
| 4-Bilan D'extension : [11] .....                                                                 | 49 |
| 4-1-L'IRM pelvienne : siège étendu du cancer (capsule, vésicule séminale et ganglionnaire) ..... | 49 |
| 4-2-La scintigraphie osseuse.....                                                                | 49 |
| 4-3-Le système TNM de la classification du cancer de la prostate :.....                          | 50 |
| MOYENS THERAPEUTIQUES ACTIFS DU CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE.....                              | 53 |
| 1-Prostatectomie radicale : (Rétropubienne ou périnéale ) [13]......                             | 54 |
| <b>1. Radiothérapie : [14]</b> .....                                                             | 55 |
| 1-1-La radiothérapie externe :.....                                                              | 55 |
| 1-2-La curiethérapie.....                                                                        | 56 |
| 2-Hormonothérapie : .....                                                                        | 56 |
| 3-Suivi thérapeutique: .....                                                                     | 57 |
| LE TEST URINAIRE .....                                                                           | 58 |
| PCA3 .....                                                                                       | 58 |
| 1-Les limites du PSA sérique.....                                                                | 59 |
| 2-Le gène PCA3 .....                                                                             | 59 |
| 3-Réalisation du test urinaire PCA3 .....                                                        | 60 |
| 3-1-Recueil des échantillons d'urine .....                                                       | 60 |
| 3-2-Etapes de quantification du PCA3 .....                                                       | 61 |

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4 .Intérêt clinique du test urinaire PCA3 .....                                        | 64 |
| 4.1 Mesure expérimentale: sensibilité et spécificité.....                              | 64 |
| 4.2 Les performances diagnostiques du test urinaire PCA3 .....                         | 70 |
| DISCUSSION .....                                                                       | 74 |
| 1- L'antigène du cancer de la prostate 3 (PCA3), ou DD3 :découverte et historique..... | 75 |
| 2- PCA3 et biopsie de la prostate :.....                                               | 76 |
| 3.Performances diagnostiques du test PCA3 .....                                        | 78 |
| 4.Test PCA3 et critères histopronostiques des biopsies.....                            | 80 |
| 5.PCA3 et evolution des cancers traités.....                                           | 80 |
| 6 . Place du test urinaire <i>PCA3</i> pour le diagnostic du cancer de la prostate :.. | 83 |
| 7. Intérêt du score PCA3 en cas de première série de biopsies 2016 .....               | 84 |
| 8.Rapport PSA libre/total:.....                                                        | 86 |
| CONCLUSION .....                                                                       | 89 |
| RESUMES.....                                                                           | 92 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                    | 96 |



Le cancer de la prostate est devenu un véritable problème de la santé publique. Dans le monde, depuis la banalisation du PSA et du diagnostic ultra-précoce de ce cancer.

Les isoformes du PSA (densité, cinétique, PSA libre, pro-PSA) ont apporté une meilleure sélection des patients à biopsier ou juste à surveiller, grâce à leur sensibilité et leur spécificité largement supérieure à celle du PSA totale seule, surtout dans l'intervalle 4 à 10ng/ml.

L'avènement au cours du 3ème millénaire des gènes de fusion et surtout du score PCA3 pourrait améliorer d'avantage la sélection des patients avant et après les résultats de la première série de biopsies et de subdiviser les malades en 4 types:

- Malades avec PSA entre 4 et 10ng/ml avec un risque presque nul du cancer de prostate: éviter les biopsies répétitives.
- Malades avec PSA entre 4 et 10 ng/ml avec un cancer indolent à surveiller.
- Malades avec PSA entre 4 et 10ng/ml avec un cancer de bon pronostic à opérer.
- Malades avec PSA entre 4 et 10ng/ml avec un cancer de mauvais pronostic à traiter en mode multimodal.

L'objectif de notre revue récente de littérature est de clarifier et élucider l'impact et l'utilité diagnostique et pronostique de ce marqueur prometteur, dans les différentes étapes de la prise en charge de ce cancer.



## **1-RAPPEL ANATOMIQUE [1,2].**

La prostate est la glande exocrine la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin. Elle est située au croisement des voies génitales et urinaires.

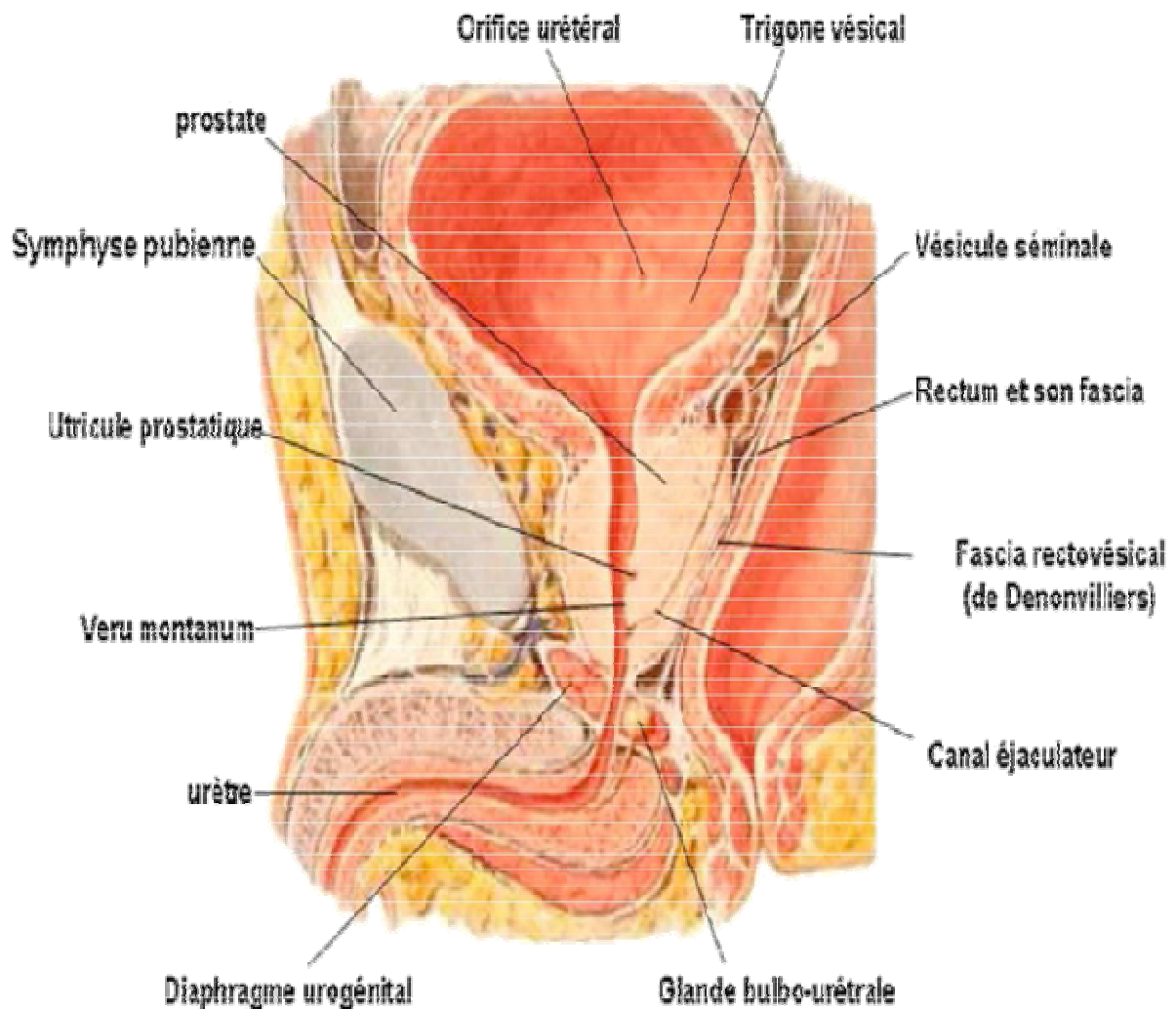
La prostate est entourée par des pédicules vasculo-nerveux participant à la réponse sexuelle masculine (nerfs caverneux et spongieux, artère honteuse interne, artères pudendales accessoires ainsi que le plexus veineux de Santorini) [1].

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 diagnostique et thérapeutique qui constituent le quotidien du clinicien.

### **1.1. Situation et Morphologie externe : figure 1**

La prostate est une glande exocrine pelvienne médiane située dans l'espace sous péritonéal entre la symphyse pubienne, en avant, et le rectum arrière. De forme conique, elle comprend une base supérieure en rapport avec le col vésical et un apex inférieur reposant sur le plancher pelvien en contact étroit avec le muscle *levator ani* ou le muscle releveur de l'anus. Elle présente, une face antérieure et une face postérieure et deux faces latérales. La face postérieure, aplatie, comparable à un « cœur de carte à jouer » est divisée par un sillon médian vertical.



***Fig. 1: Situation et morphologie de la prostate (NETTER)***

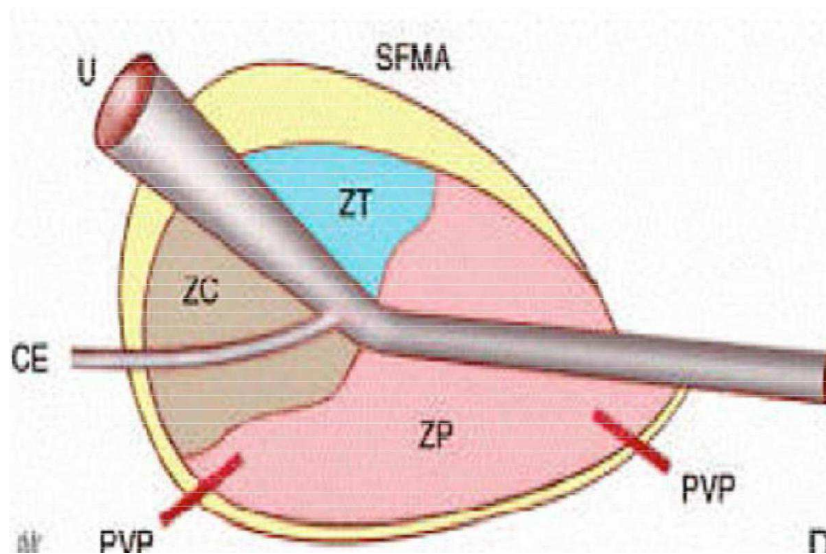
Elle est de couleur blanchâtre, ferme au toucher (toucher rectal), élastique et régulière.

Elle mesure en moyenne 4 centimètres de largeur, 2 à 3 centimètres d'épaisseur et de 3 à 4 centimètres de hauteur. Son poids est de 20 à 25 grammes chez un adulte de 45 ans [1].

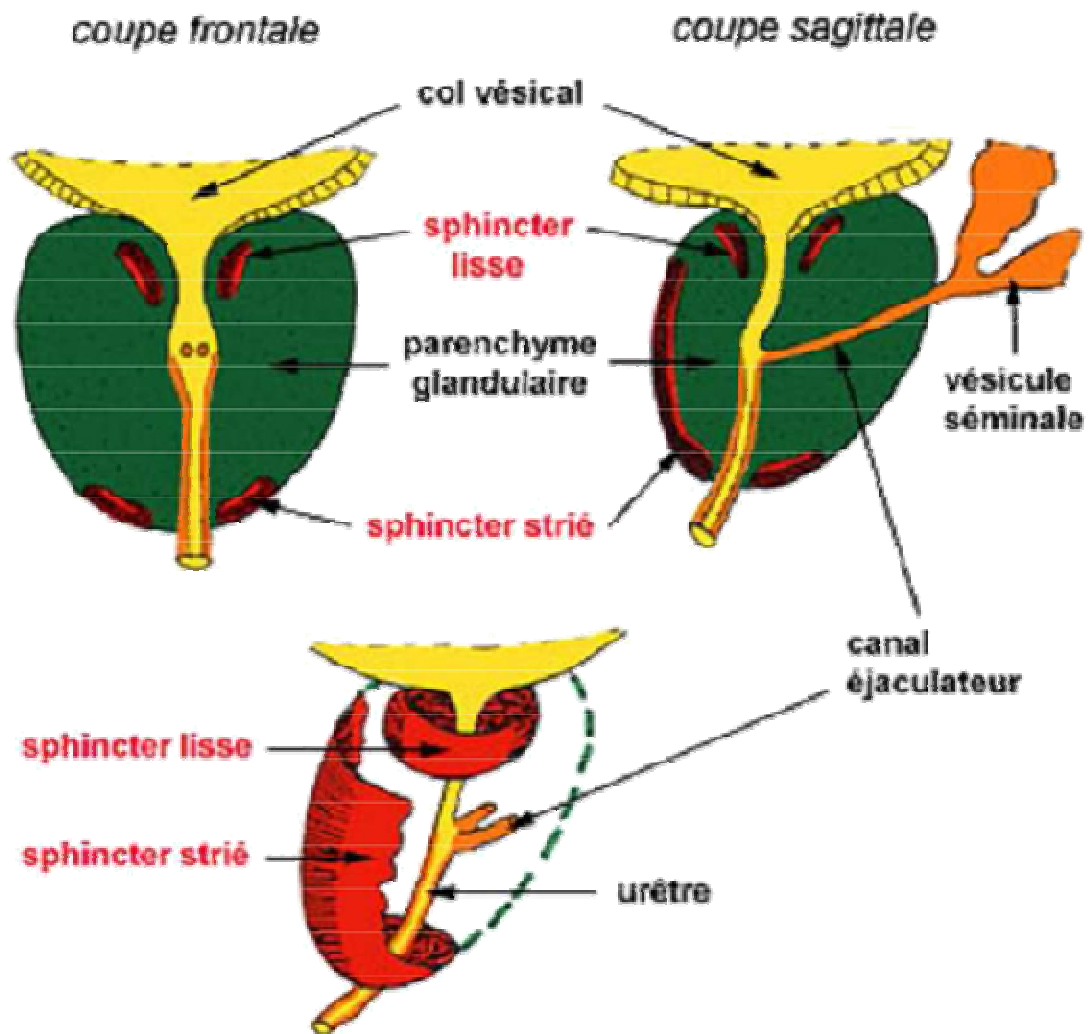
## **1-2 Rapports anatomiques intimes de la glande prostatique**

La prostate est l'élément central du bas appareil urinaire. Elle entoure l'urètre prostatique dans son trajet depuis le col vésical jusqu'au sphincter strié situé autour de l'urètre membraneux sous l'apex prostatique.

L'urètre prostatique est divisé par une angulation antérieure en un segment proximal et distal de 15 mm chacun. (fig. 2) [1]



*Fig. 2 : Schéma de l'anatomie zonale de la prostate*



*Fig.3 : rapports anatomiques de la prostate*

Les canaux éjaculateurs traversent la prostate dans un plan parallèle à l'axe de l'urètre prostatique distal.

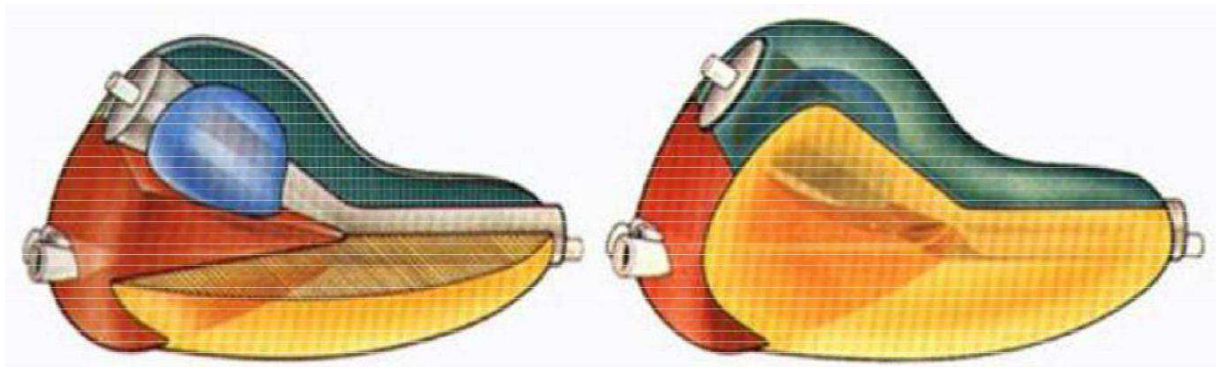
La confluence entre les voies urinaires et séminale au centre de la prostate explique la proximité anatomique et les rapports intimes entre les appareils urinaires et génitaux masculins.

### **1-3 Anatomie zonale de la glande prostatique**

L'organisation anatomique de la prostate a fait l'objet de nombreuses études au cours du siècle dernier. Après la description des lobes prostatiques par Lowsley et al. En 1915, le modèle anatomique actuellement accepté est celui proposé par McNeal et al. en 1968. L'anatomie zonale d'une prostate de 20 g 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 [1].

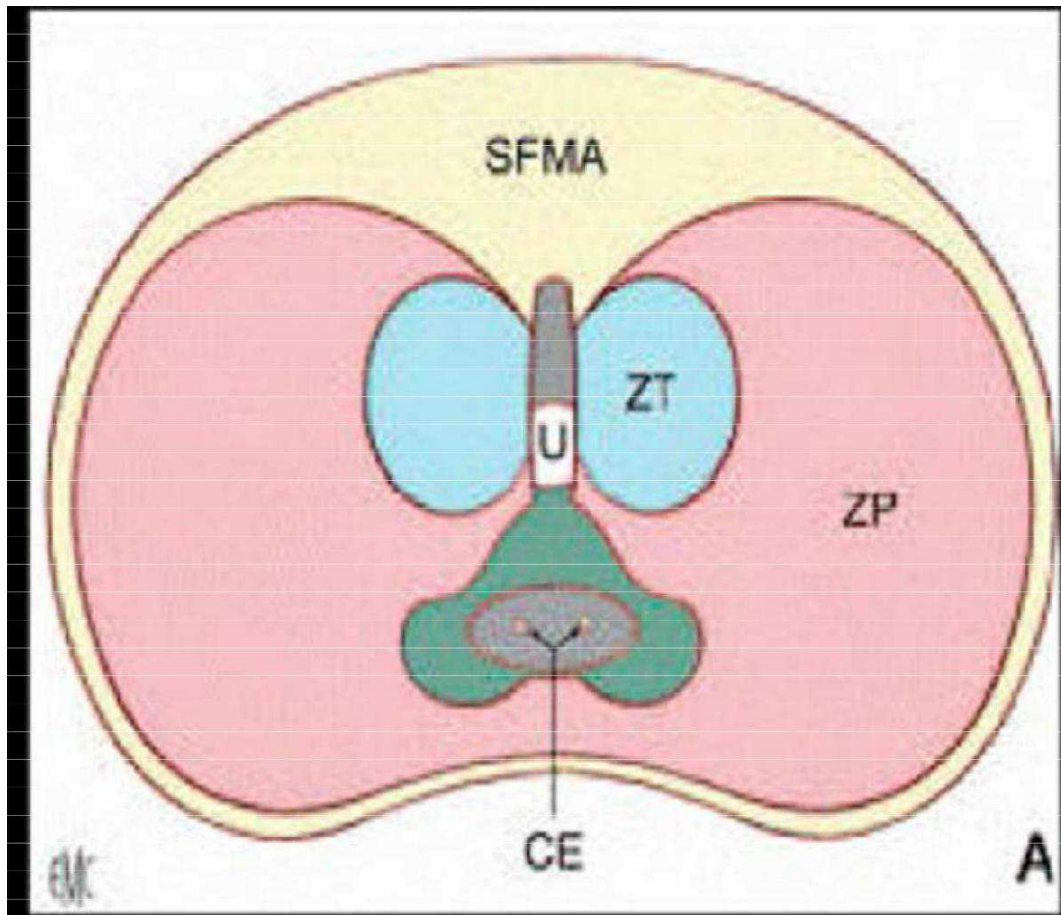
La prostate est répartie en quatre zones :

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.



*Fig. 4: disposition zonale de la glande prostatique*

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*.



***Fig.5 : Anatomie zonale de la prostate en coupe transversale.***

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 fibromusculaire 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 fibro-musculaire antérieure [2].

#### **1-4-Vascularisation et innervation**

La prostate est entourée d'une pseudo-capsule composée d'une couche interne musculaire lisse et d'une couche externe de collagène.

Le fascia endopelvien recouvre la prostate et les structures vasculaires et

nerveuses péri-prostatiques. Le fascia péri-prostatique recouvre la pseudo-capsule prostatique et se prolonge en arrière par l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers. Les éléments vasculo-nerveux cheminent donc dans ce plan interfascial sur les faces antéro-latérales de la prostate et dans le dédoublement de l'aponévrose de Denonvilliers en arrière.

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 [1].

Le retour veineux prostatique se fait par des veines qui se jettent dans le plexus veineux péri-prostatique, qui se distingue en plexus antérieur (ou plexus de SANTORINI parcourant le fascia préprostatique pour rejoindre les veines iliaques internes) et en plexus latéraux [1].

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 prostato-péritonéale de Denonvilliers.

Les nerfs destinés aux corps érectiles du pénis issus de la partie inférieure des plexus hypogastriques inférieurs 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 [1].

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. Aux confins des voies urinaires et séminales, en contact étroit avec les voies nerveuses de la réponse sexuelle masculine, la prostate, au cours de ses modifications pathologiques, est fortement impliquée dans la survenue de troubles de la miction, de la continence et de la sexualité. Au-delà de sa situation anatomique, la prostate partage avec les corps érectiles du pénis une vascularisation proches ou mise aux mêmes modifications pathologiques et une innervation de même origine.

### **1-5-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 lymphonoeuds sous-veineux de la chaîne iliaque externe et parfois vers les lymphonoeuds artérioveineux de la même chaîne.

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

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

De la face antérieure de la prostate, les lymphatiques suivent les vaisseaux pudendaux sous le muscle élévateur de l'anus jusqu'aux lymphonoeuds pudental situés sous le ligament sacroépineux [1].

## 2-RAPPEL PHYSIOLOGIQUE : [3,4]

La glande prostatique, située au carrefour des voies urinaires et génitales joue un double rôle, elle participe à la constitution du sperme et joue à ce titre un rôle crucial dans la reproduction, et elle fait partie intégrante du métabolisme des hormones sexuelles chez l'homme (principalement la testostérone) [3].

Le fonctionnement normal de la prostate repose sur les interactions entre épithélium et stroma, sous l'influence des androgènes (et dans une moindre mesure des œstrogènes), qui guident la différenciation, l'activité cellulaire et l'apoptose, ainsi que sur l'action des facteurs de croissance et des vitamines [3].

Homéostasie prostatique:

La régulation de la cellule prostatique inclut différents mécanismes. Les systèmes impliqués font intervenir les éléments suivants [3]:

- 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, et stimulant ou inhibent la croissance

- Des **facteurs autocrines** ou des facteurs de croissance qui sont libérés par la cellule et reviennent sur cette même cellule pour réguler la croissance et la

fonction ;

- Des **facteurs intracrines**: à l'inverse des facteurs autocrines, ils ne sont pas libérés par la cellule qui les secrète. Il peut s'agir de produits issus du métabolisme de la testostérone;

- Des **interactions épithélium–membrane basale**, polarisant la cellule, mettent en jeu des facteurs de la matrice extracellulaire qui établissent des contacts directs en s'attachant par des intégrines à la membrane basale et à des composants de la matrice extracellulaire comme les héparane-sulfates ;

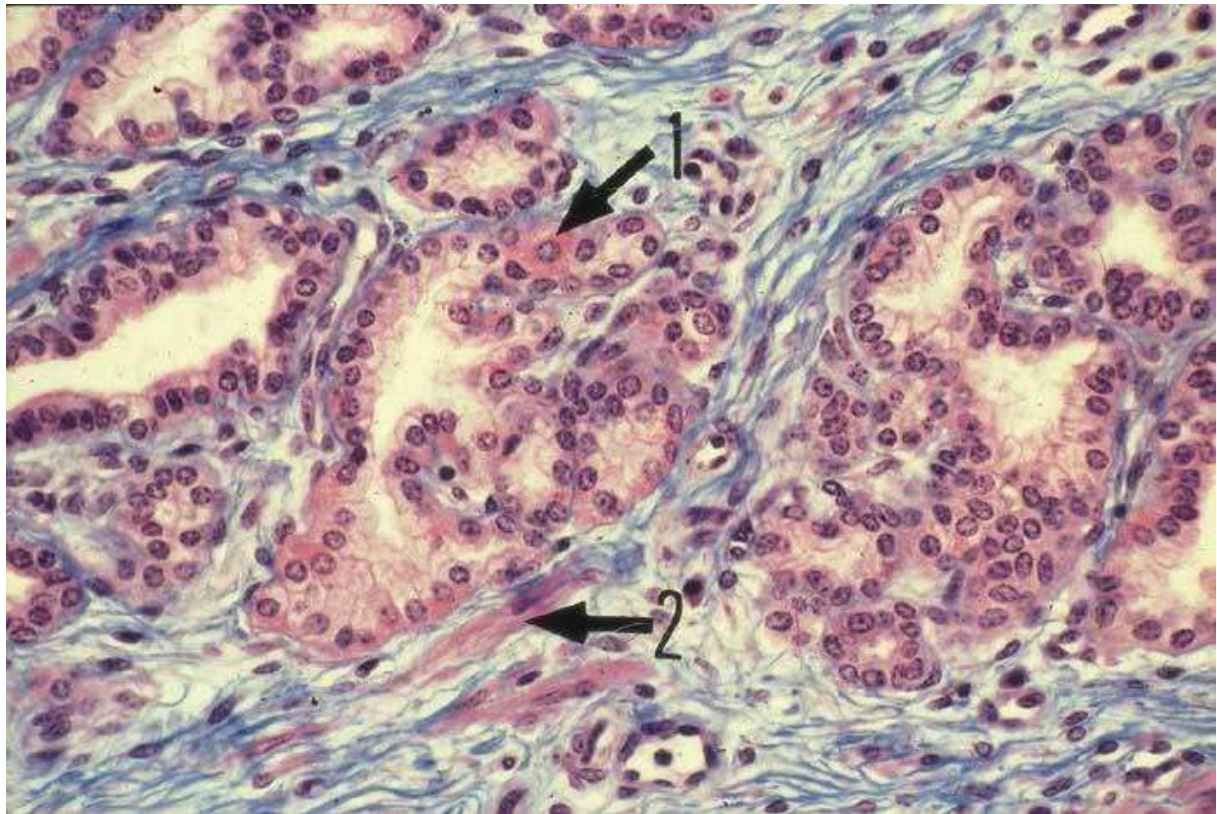
- Des **interactions cellule–cellule** de l'épithélium et du stroma par des jonctions avec des protéines intramembranaires comme les molécules d'adhésion cellulaire CAM (par exemple, l'ovomoruline) qui couplent les cellules voisines.

Au-delà de l'effet des androgènes et des oestrogènes, les vitamines (principalement A et D) sont impliquées dans le métabolisme prostatique [4].

La vitamine D participe à la différenciation de l'épithélium prostatique, régule négativement l'effet stimulant des androgènes, et est capable d'inhiber la prolifération de cellules tumorales en provoquant l'arrêt du cycle cellulaire, la différenciation, voire l'apoptose [4].

### **3-RAPPEL HISTOLOGIQUE : figure 6[5]**

Sur le plan histologique, La prostate est un organe musculo-glandulaire, comportent une cinquantaine de **glandes tubulo-alvéolaires** logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs [5].



**Fig. 6 : 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.**

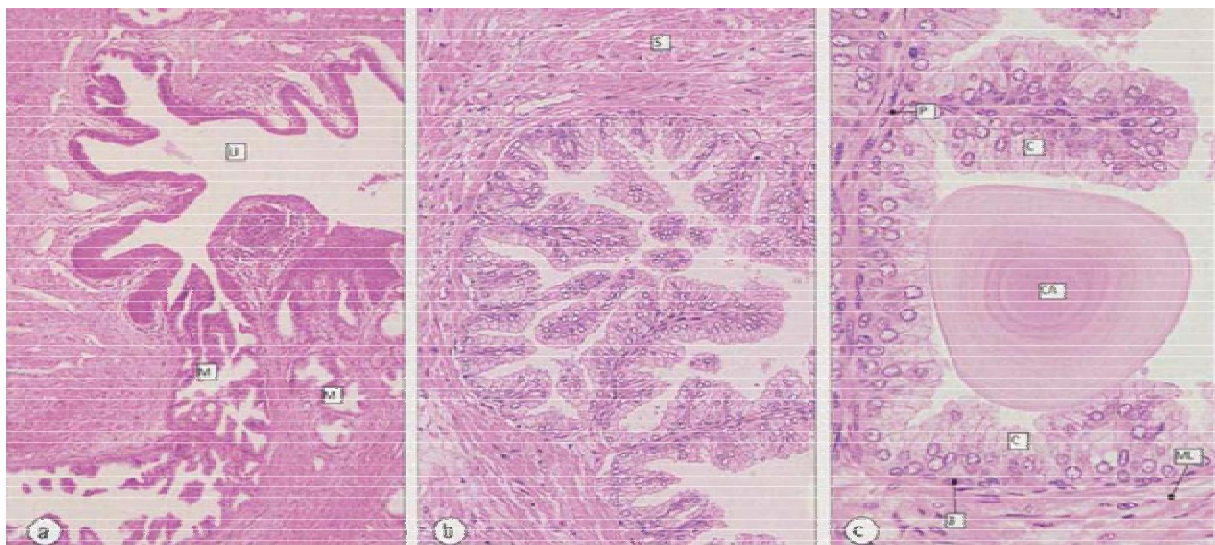
*L'épithélium glandulaire* est constitué de deux couches de cellules, épithéliales et basales. Les premières sont des cellules sécrétoires bien différenciées et constituent des glandes sous forme d'acini, groupées en lobules.

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 [5].

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 postérieure. Les cellules glandulaires ont des récepteurs aux androgènes et sont donc **hormono-dépendantes**[5].

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 sympexions). A partir de la quarantaine, ces sympexions ont tendance à se calcifier. On parle de calculs ou *lithiase prostatique*.



***Figure 7: histologie de la prostate montrant les corps de Robin***

#### **4-RAPPEL BIOCHIMIQUE : [6]**

PSA initialement décrit sous le nom de gamma-sémino-protéine (Hara, 1971) dans le plasma séminal, l'antigène spécifique de prostate (PSA « prostate specific antigen ») a été isolé du tissu prostatique par Wang en 1979. Il s'agit d'une glycoprotéine de poids moléculaire 33-34 kD de 240 acides aminés, exclusivement produite chez l'homme dans les cellules épithéliales prostatiques. Sa concentration dans le fluide prostatique est d'environ 3 g/l (0,7 g/l de plasma séminal). Sa demi-vie est de 2,2 jours.[6]

##### **1.2. Le PSA et ses formes :**

###### **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 4 ng/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 10 ng/ml et de 50-80 % pour un PSA au-dessus de 10 ng/ml. Lorsque le PSA est entre 4 et 10 ng/ml, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés. La fraction libre du PSA est moins élevée en cas de cancer qu'en cas d'HBP. Un rapport du PSA libre sur le 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 10 ng/ml [6].

Dans la tranche de PSA de 2 à 4 ng/ml, une valeur seuil à 28 % permettait d'obtenir une sensibilité de 95 % pour une spécificité de 6 %.

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 intention par l'urologue en cas de première série de biopsie négative.

#### **b. b-PSA complexé et pro-PSA**

Le PSA complexé (PSA non libre) peut être dosé. Est-il 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 10 ng/ml [6]. Cependant l'habitude de l'interprétation du PSA total par les cliniciens et le faible gain en spécificité expliquent sa faible utilisation.

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. Le Prostate Health Index utilisant les 2 Pro PSA est en cours de validation.

#### **c. Densité du PSA :**

La densité du PSA rapportant le PSA total au volume prostatique total (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. 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 % [6].

#### **d. Vitesse du PSA :**

Il existe 2 méthodes de mesure de la cinétique du SAP: la vitesse 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 pronostique de survie après PT et après radiothérapie. 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 diagnostique du PSA total et du rapport PSA libre/PSA totale [6].

#### **e. Le PCA3 :**

PCA3 est un gène non codant exprimé exclusivement par le cancer de la prostate. C'est l'ARNm du PCA3 qui est dosé dans les urines après massage prostatique: le résultat de ce dosage permet d'établir un score obtenu par le rapport des ARNm du PCA3 et du PSA urinaire. Plusieurs études ont montré des résultats prometteurs pour le diagnostic du cancer de la prostate avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA total seul. Ce marqueur pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant une première série de biopsies négatives [6]. Un score supérieur à 35 semble être le seuil retenu en faveur d'un cancer de la prostate.

Le dosage du PCA3 n'est pas recommandé en pratique clinique, la baisse de son coût et de sa disponibilité devrait le rendre un examen de routine.

### **1-3-Calcul du temps de doublement du PSA**

L'analyse de la cinétique du PSA peut se faire avec deux outils : la vélocité du PSA total (PSAV) en cas d'évolution linéaire et le temps de doublement du PSA (PSADT) qui s'applique en cas d'évolution exponentielle. Le PSADT correspond au temps pris par le taux sérique de PSA total pour doubler (la demi-vie du PSA est l'inverse du PSADT). L'analyse des courbes d'évolution du PSA suivant la pathologie étudiée est donc importante. (Guidelines AUA 2002-2015).

Plus précisément, si l'évolution du PSA se fait de façon linéaire, on peut utiliser la PSAV, qui étudie la droite qui relie deux valeurs du PSA dosées à un intervalle de temps connu. Le PSAV se calcule selon la formule suivante:  $PSAV = (PSA(1) - PSA(2)) / \Delta t$  [6]. En revanche, si la courbe d'évolution du PSA prend une forme exponentielle (ce qui est le cas par exemple dans le cancer agressif de la prostate), il faut alors utiliser des formules utilisant une fonction logarithme qui permet de transformer une courbe exponentielle en une droite dont la pente est corrélée à la croissance du PSA. C'est à ce type de formule que l'on fait référence lorsque l'on parle de PSADT.

Il existe trois méthodes publiées de calcul du PSADT [6]. Elles reposent sur l'équation suivante :  $PSA(t) = PSA(0) e^{Kt}$ . Dans cette formule,  $PSA(0)$  est le PSA dosé au temps 0,  $K$  le taux de croissance calculé, constant (pente) et  $t$  le temps. La transformation logarithmique de cette formule (le logarithme népérien ou en base 10 peut être utilisé tant que le même sert à tout le calcul) aboutit à une droite de pente  $K$  passant par l'axe des ordonnées au point  $PSA(0)$ , dont l'équation est la suivante :  $\ln(PSA) = \ln(PSA(0)) + K t$  [40,41]. La pente  $K$  de cette droite exprime la vitesse de croissance du PSA.

La méthode la plus classique de calcul n'utilise que le premier et le dernier point de la série et la pente qui les relie. La formule simplifiée est alors  $PSADT = [\ln(2) \times IT] / [\ln(PSA \text{ final}) - \ln(PSA \text{ initial})]$ , où IT est l'intervalle de temps qui sépare la mesure du PSA final et initial. Une deuxième méthode publiée utilise la pente qui passe par tous les points de la série. Lorsque plus de deux valeurs sont utilisées, le calcul nécessite l'utilisation d'un logiciel figurant sur les sites des sociétés urologiques savantes. Les résultats des deux méthodes sont comparables.

L'AUA et L'EAU préconisent de n'utiliser que des valeurs de PSA mesurées à au moins 3 semaines d'intervalles avec une élévation d'au moins 0,4 ng/ml entre les lectures, en utilisant au moins 3 valeurs de PSA. L'unité de temps est habituellement le mois en ce qui concerne la pathologie cancéreuse alors qu'elle serait plutôt le jour dans le cadre de la pathologie inflammatoire de la prostate.



**HISTOIRE NATURELLE DU  
CANCER DE LA PROSTATE**

## **1-COMMENT ÉVOLUENT LES CANCERS DE LA PROSTATE: [7]**

Le cancer de la prostate correspond à la transformation maligne (cancéreuse) des cellules du revêtement (épithélium) des glandes de la prostate. Cette prolifération tumorale de la prostate est appelée adénocarcinome prostatique. Ces cellules transformées prolifèrent anormalement en envahissant les structures adjacentes et, peuvent acquérir la propriété de migrer en dehors de la prostate en empruntant la circulation lymphatique ou veineuse pour créer des colonies de cellules tumorales prostatiques dans d'autres parties du corps. Ces colonies à distance de la prostate sont appelées métastases. Elles évoluent pour leur propre compte comme des tumeurs secondaires. Elles gardent certaines propriétés des cellules épithéliales prostatiques d'origine, comme la sécrétion de l'antigène prostate spécifique (PSA). Elles sont à l'origine des complications mortelles de la maladie en perturbant l'homéostasie et la physiologie des organes ou structures qu'elles colonisent. Elles se développent principalement dans les ganglions lymphatiques et dans les os, mais, au cours de l'évolution de la maladie, d'autres sites anatomiques d'implantation sont possibles. [7]

### **1-Les différentes phases de l'évolution du cancer de la prostate:**

Le cancer de la prostate évolue sur plusieurs années que l'on peut diviser en 3 phases:

#### **1.1. La phase de cancer occulte :**

Une première phase, appelée cancer occulte ou latent, où les foyers cancéreux ne sont pas perceptibles par l'examen de la prostate au toucher rectal ou en imagerie (échographie ou IRM) et n'entraînent pas d'élévation significative du taux sanguin du PSA. A cette phase, le cancer est microscopique. Il n'est pas détectable par les outils morphologiques et

biologiques actuels du dépistage. Toutefois, certains de ces cancers sont découverts fortuitement lorsque du tissu prostatique est enlevé (résection de la prostate transitionnelle) lors du traitement des troubles mictionnels (difficultés pour uriner) entraînés par une hypertrophie bénigne de la prostate (adénome de la prostate). [7]

### **1-2-La phase de cancer localisé :**

Une deuxième phase, appelée cancer localisé, est caractérisée par un cancer confiné à la prostate, détectable à un stade précoce par des biopsies prostatiques réalisées soit parce que le taux sanguin du PSA est anormalement élevé (habituellement  $> 4\text{ng/ml}$ ), soit parce que le toucher rectal révèle une induration nodulaire de la prostate. Le cancer, de part sa situation a priori exclusivement intraprostatique, peut être guéri définitivement par un traitement radical. [7]

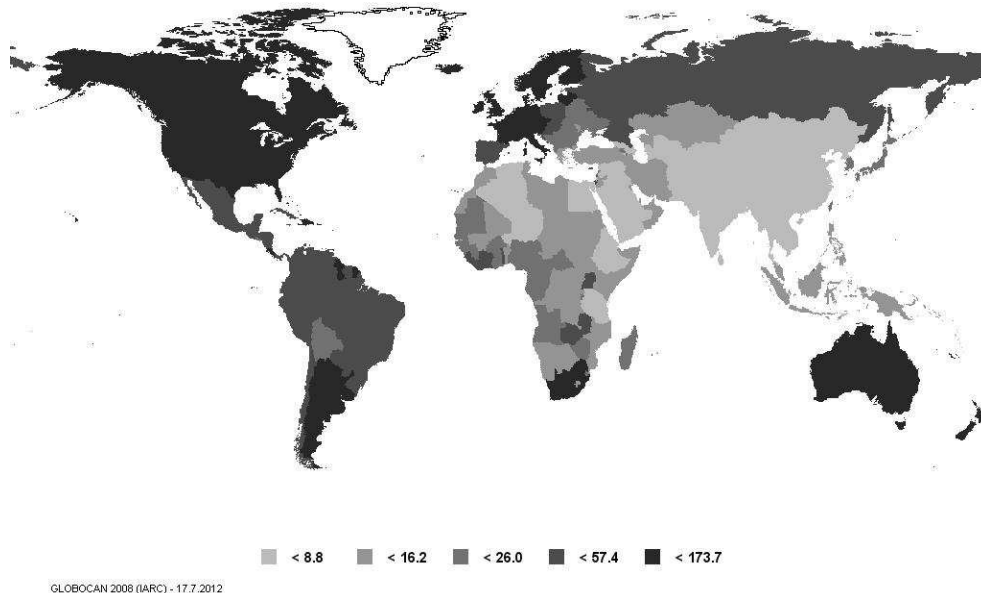
### **1-3-Laphase dec ancer avancé : (Extensionviales gainespéri-nerveuses, les capillaires lymphatiques et sanguins)**

La troisièmephasecorrespond à un canceravancé localement ou à distance (avec métastases) (Stade IV). Le diagnostic, confirmé par les biopsiesprostatiques,est généralement facilement évoqué devant des signes cliniques urinaires (difficultés pour uriner, urines sanglantes...) ou les conséquences des métastases (douleurs osseuses...). La prostate est indurée avec une déformation de ses contours. Le taux sanguin du PSA est plus élevé qu'en cas de tumeur localisée. A partir de cette phase, le cancer ne peut plus être guéri définitivement. Une rémission plus au moins longue de la maladie peut être cependant obtenue, ne particulier, par un traitement hormonal. [7]



**EPIDÉMIOLOGIE DU  
CANCER DE LA PROSTATE**

Le cancer de la prostate est devenu, le long des décades du 2<sup>ème</sup> millénaire, un véritable problème de santé publique ; Ce qui nous amène à préciser les principaux indicateurs et paramètres épidémiologique de ce cancer.

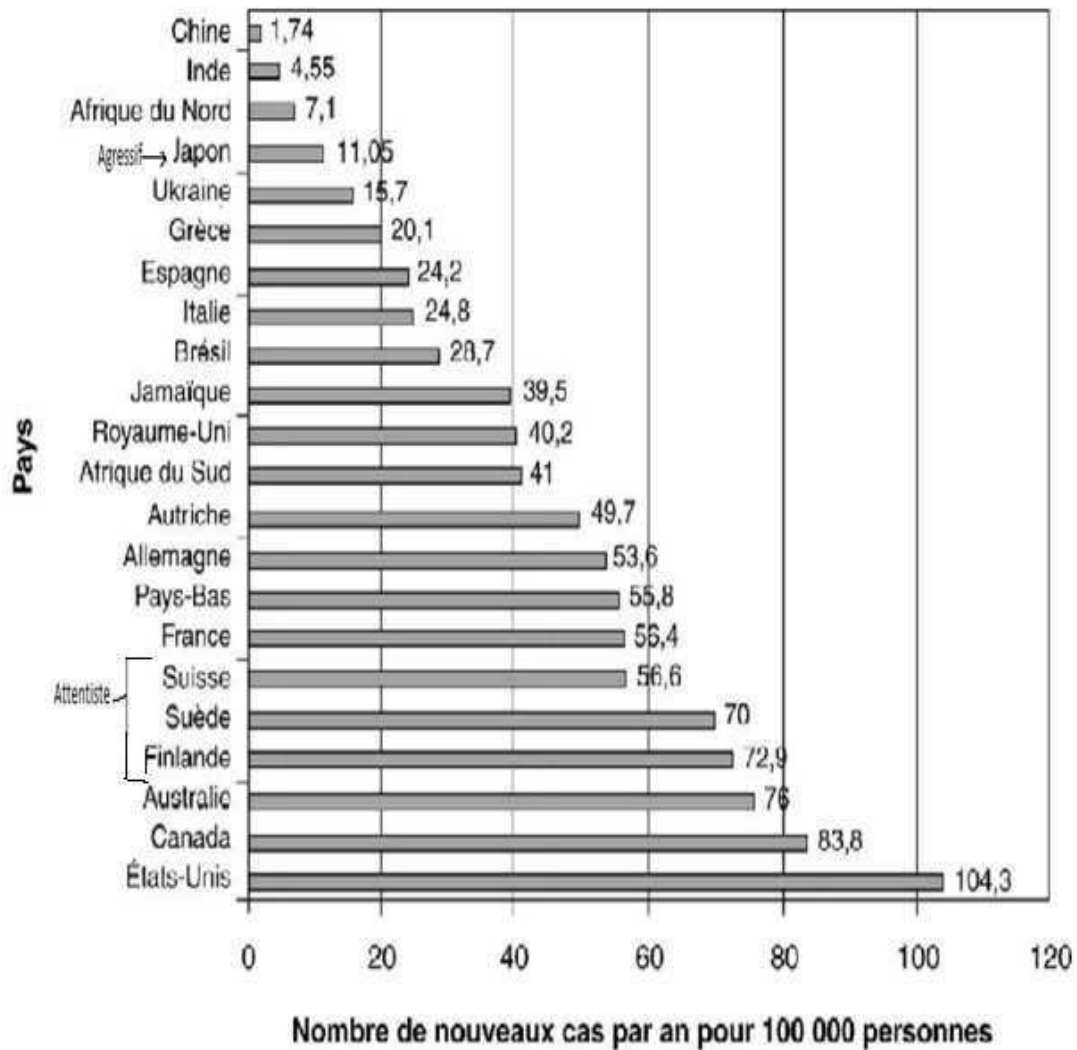


***Figure 8: World age-standardized prostate cancer incidence by country (rate per 100,000 men). [Source:GLOBOCAN 2008]***

## **1-SON INCIDENCE : [8]**

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique important par sa fréquence. Dans le monde, plus de 540 000 nouveaux cas de cancer de la prostate par an étaient recensés en 2000, ce qui le place au troisième rang des cancers masculins dont il représente 10 % (statistiques Globocan 2000,) .

Les données issues des registres mondiaux montrent qu'il existe une très grande variation d'incidence selon les pays et des disparités sont observées aussi selon l'origine ethnique (Fig. 9).



**Figure9: Incidence standardisée pour l'âge du cancer de la prostate (année 2000)**

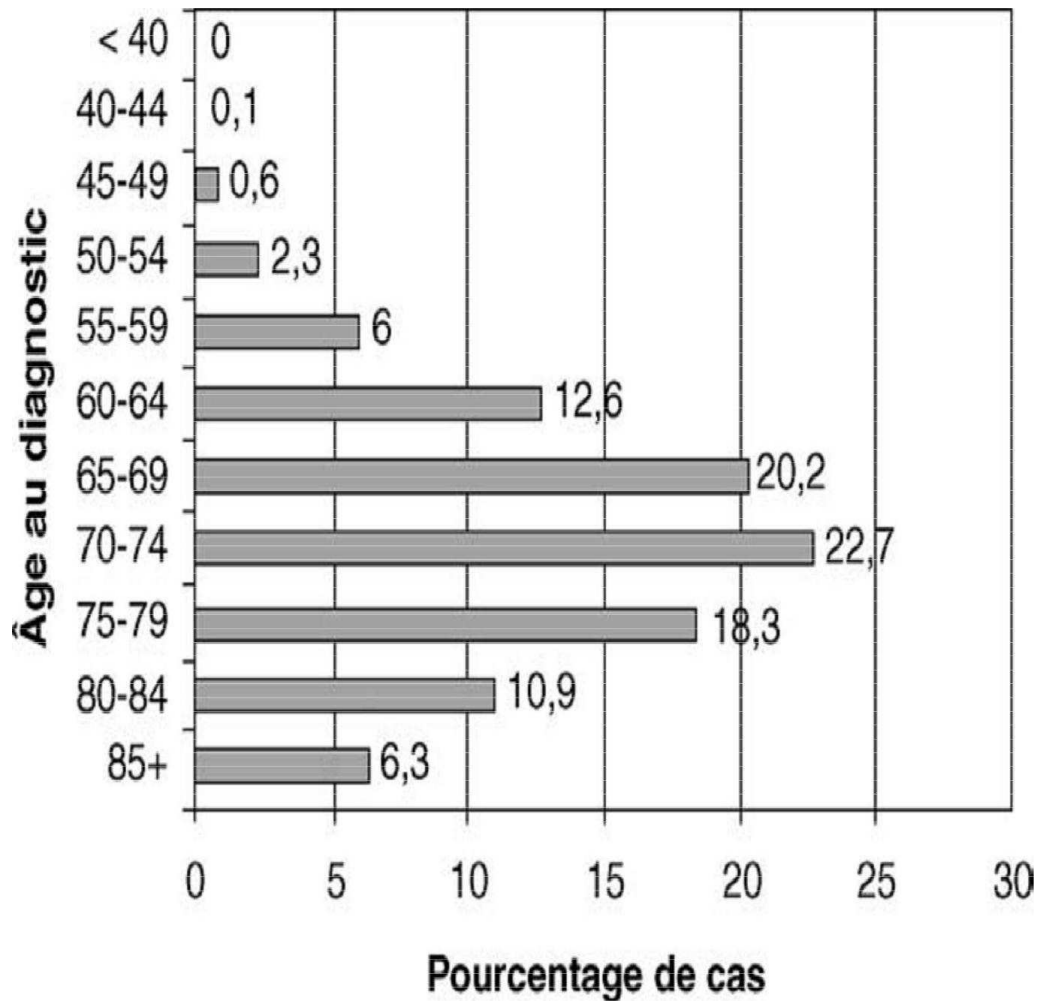
L'incidence la plus élevée dans le monde est observée aux États-Unis et au Canada. Aux États-Unis, plus de 230 000 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués en 2004. L'American Cancer Society a estimé l'augmentation de la population de plus de 65 ans de 12,4% à 19,6% entre 2004 et 2030. Le nombre de cancers de la prostate devrait être multiplié par 4 en 2030.

L'incidence la plus basse est observée en Chine, au Japon et en Inde. A l'échelle européenne, le cancer de la prostate représente 390 000 cas/an et 90 000 décès en 2004 [8].

En France, il est le plus fréquent des cancers masculins (environ 71 000 cas sur 206 000 cancers affectant l'homme) l'incidence atteignait 28 342 nouveaux cas en 2000 selon les statistiques Globocan 2000 et 53 465 nouveaux cas estimés en 2009 selon les statistiques du réseau français FRANCIM. Les données sur le cancer de la prostate dans les pays du Maghreb sont rares. Il est caractérisé par un diagnostic le plus souvent tardif, à un stade localement avancé ou métastatique. Entre juillet 2000 et janvier 2006, une étude a été réalisée au sein du service d'urologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V (HMI Med V) de Rabat. Elle avait comme objectif d'établir le profil épidémiologique des cancers de la prostate diagnostiqués dans le service. Cette série était la première à rapporter des caractéristiques locales de cette affection, sur un échantillon de 258 cas. Sur une période de 6 ans, 258 patients sur 1070 avaient un adénocarcinome prostatique ce qui correspond à un taux d'incidence de 24,11%.

### Ses variations avec l'âge:

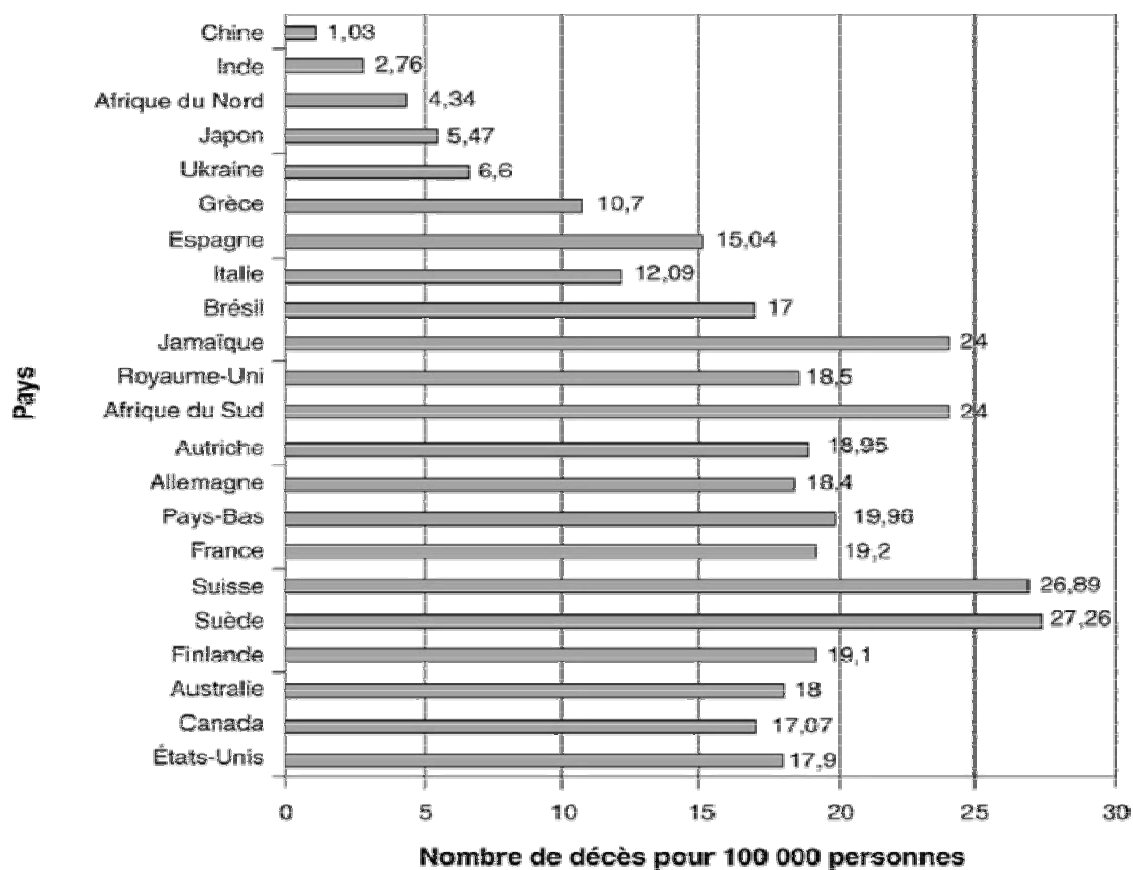
Le cancer de la prostate est rare avant 50 ans ( $< 0,1$  % des cas) mais son incidence croît fortement ensuite et, plus de 75 % des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans (Fig. 2) [8].



**Figure 10 : Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge (données SEER [Surveillance, Epidemiologie and End Results Program] et NCI [National Cancer Institute]).**

Le cancer de la prostate est par conséquent un problème de santé publique important dans les pays développés où l'espérance de vie est la plus longue, il représente 15 % des cancers chez l'homme dans ces pays contre 4 % dans les pays en voie de développement où le nombre d'hommes âgés est moindre [8].

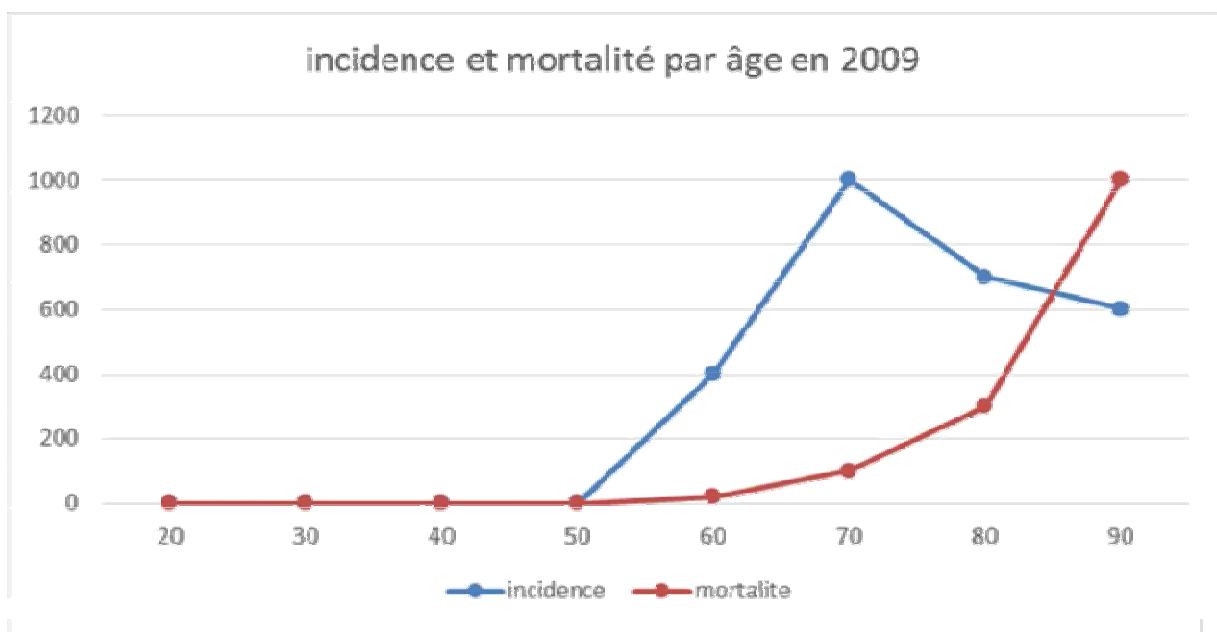
## 2-SA MORTALITÉ :



**Figure11: Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge) (Statistiques année 2000)**

La mortalité induite par le cancer de la prostate est relativement stable en dépit de l'augmentation importante de son incidence. Elle varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence (Fig. 3) [8].

Aux États-Unis, 3 % des hommes vivants aujourd'hui pourraient mourir du cancer de la prostate. En France, la mortalité était estimée à 10 104 cas en 2000. Avec 8 950 décès en 2009, le cancer de la prostate est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon.



**Figure 12 : Incidence et mortalité du cancer de la prostate par âge en 2009.**

Le taux de mortalité augmente régulièrement avec l'âge et l'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans. (Fig. 3)

### **3-SES FACTEURS DE RISQUE: [9]**

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

La biologie moléculaire a permis une nouvelle approche de ces facteurs de risques, en montrant que les individus avaient un risque différent selon leur profil génétique. Ainsi la constitution génétique particulière d'un individu (selon les polymorphismes dont il est porteur) l'expose ou au contraire le protège de l'effet des carcinogènes [9].

#### **1-1-Facteurs familiaux et hérédité**

##### **a. Formes familiales et risque pour les apparentés**

Dès les années 1950, les travaux de Morganti avaient relevé l'existence d'agrégation familiale pour le cancer de la prostate. Ultérieurement, des études cas-témoins et des analyses de ségrégation, ont évalué la part des facteurs génétiques et le mode de transmission des formes héréditaires de la maladie.

L'appartenance à une famille où il existe un ou plusieurs cas de cancers de la prostate confère un risque relatif aux apparentés du premier degré (père, fils, frère) variant de 1,6 à 11 selon le nombre d'apparentés atteints, les liens familiaux (1er degré ou non) et l'âge au diagnostic de l'apparenté porteur du cancer [9].

##### **b. Gènes de prédisposition**

En 1996, l'équipe du John-Hopkins Hospital (Baltimore) a localisé la

région 1q24-25 du chromosome 1 qui contiendrait un gène de prédisposition au cancer de la prostate (*HPC1*) [60]. En Europe, ils ont identifié en 1998 un locus de prédisposition nommé PCaP (pour gène prédisposant u a cancer de la prostate/*predisposing for cancer of the prostate*) dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (en 1q42.2-43) [9]. Depuis, plusieurs autres locus pour des gènes de prédisposition aux formes héréditaires de cancer de la prostate ont été identifiés : HPCX (Xq27-28), HPC20 (20q13), HPC2 (17p11), PG1 (8p22-23).

### **c. Cancer de la prostate et cancer du sein**

Le risque de cancer prostatique est 1,4 fois plus élevé chez les hommes apparentés au 1er et au 2e degré à une femme présentant un cancer du sein. La comparaison, dans différents pays, des taux de mortalité par cancer de la prostate et cancer du sein a montré une corrélation: il existe un rapport de 0,6 entre le taux de mortalité du cancer de la prostate et celui du cancer du sein, ce chiffre étant assez constant d'un pays à l'autre.

### **1-1-Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance**

Les facteurs hormonaux ont été logiquement suspectés compte tenu des interactions étroites entre les androgènes d'une part et la prostate normale ou le cancer de la prostate d'autre part. Certains facteurs de risque ne sont en fait que la traduction de ces facteurs hormonaux. Le cancer de la prostate a la particularité d'être hormonodépendant.

#### **a-Androgènes**

Le rôle des androgènes dans le développement de la prostate normale et dans la progression des cancers de la prostate est largement établi depuis les

travaux de Huggins dans les années 1940. Il est à la base du traitement hormonal du cancer de la prostate. Quelques études épidémiologiques ont rapporté des résultats contradictoires sur l'association entre taux d'androgènes circulants et risque de cancer de la prostate. Une méta-analyse concluant finalement qu'un taux de testostérone élevé expose à un risque supérieur à la normale.

## **b-Vitamine D**

Contrairement aux androgènes, la vitamine D a un rôle inhibiteur de la prolifération tumorale prostatique. Des études épidémiologiques ont suggéré que des taux élevés de vitamine D étaient associés à un risque plus faible de cancer de la prostate, ce qui concorde avec l'existence d'une incidence plus élevée de l'affection dans les pays à faible ensoleillement [4]. Les radiations UV pourraient ainsi avoir un rôle protecteur par le biais du métabolisme de la vitamine D.

### **1-1-Facteurs environnementaux**

Le cancer de la prostate répond au concept de maladie multifactorielle survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, sous l'influence de facteurs environnementaux. Parmi ces facteurs, le chlordécone a été récemment identifié. Il s'agit d'un pesticide organochloré ayant des propriétés hormonales de type oestrogénique. Une étude cas-témoins menée en Guadeloupe sur 709 patients a montré, après ajustement aux autres facteurs de risque connus, un risque augmenté de cancer de la prostate chez les sujets ayant des concentrations sanguines en chlordécone élevées.

## **a-Aliments à risque**

La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute

température. L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras polyinsaturés (acide alpha linolénique) .

## **b-Aliments protecteurs**

Certains aliments ont été promus au rang de facteurs protecteurs, voire de véritables alicaments pour la prévention du cancer de la prostate, car leur consommation est corrélée à une diminution du risque de cancer de la prostate .

### **Polyphénols du thé vert**

Le thé vert a des propriétés anti-oxydantes par le biais de polyphénols

(*epigallocatechin-3-gallate* – EGCG) et leur action antiproliférative est double : propriétés pro-apoptotiques démontrées expérimentale [69] et inhibition de l'ornithine décarboxylase, enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate [7]. Le thé vert ainsi que le difluorométhylornithine (DFMO), inhibiteur de l'ornithine décarboxylase sont de bons candidats potentiels pour des essais cliniques de prévention.

### **Phyto-estrogènes**

Les aliments à base de soja contiennent des isoflavones qui ont une faible activité oestrogénique. La génistéine est l'isoflavone prédominant et possède des propriétés inhibitrices des récepteurs de la tyrosine kinase (*epidermal growthfactor receptor* [EGFR]) impliqués dans la carcinogenèse prostatique. Son action anticancéreuse a été montrée expérimentalement chez l'animal mais des études de prévention utilisant les dérivés du soja sont nécessaires afin de confirmer ou non les premières études encourageantes [7].

## **Lycopène**

Présent en grande quantité dans les tomates, ce caroténoïde antioxydant aurait un rôle protecteur. La cuisson augmente la biodisponibilité du lycopène de la tomate conduisant à l'effet protecteur. La réduction du risque de cancer de la prostate varie de 21 à 36 % selon les études.

## **Sélénium**

Ce microélément d'origine minérale est un composant de la glutathion peroxydase antioxydante. Depuis les observations qui avaient montré une moindre mortalité dans les pays à sol riche en sélénium, des études prospectives ont confirmé son rôle protecteur. Une prévention aux doses étudiées (200 lg/j) est envisageable avec une faible toxicité digestive. Des études prospectives sont en cours, en particulier chez les hommes à risque élevé de cancer.

## **Vitamine E**

La vitamine E, ou alpha tocophérol, a un rôle antioxydant contre les radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires. Son rôle protecteur par un mécanisme pro-apoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études.



**MOYENS DIAGNOSTIQUES  
ET SUIVI DU CANCER  
DE LA PROSTATE**

## **1-L'EXAMEN CLINIQUE :**

### **Toucher rectal (TR) :**

Le diagnostic est évoqué généralement à partir des données du toucher rectal fait systématiquement, dans le cadre du dépistage ou bien du bilan d'une affection de voisinage (affection digestive, hernie inguinale) et/ou, de plus en plus souvent, devant une élévation du PSA ou, plus rarement, à l'occasion de signes locaux urinaires (pollakiurie, dysurie), sexuels (impuissance), devant une hémospérmié ou une hématurie, ou lors d'un bilan de métastases osseuses. Le cancer peut être découvert par une anomalie au toucher rectal. La prostate est suspecte lorsqu'elle est de consistance ferme, voire dure (nodule ou lobe pierreux) déformée et asymétrique, ou simplement augmentée de volume. En cas de cancer localement avancé, la glande peut être dure et fixée dans le petit bassin. Dans tous les cas, des biopsies prostatiques sont nécessaires car la spécificité du toucher rectal seul est moyenne.

En pratique, le dosage du PSA est systématique avant les biopsies en cas de toucher rectal suspect. Néanmoins, le PSA peut être normal, ce qui n'élimine pas le diagnostic.

Un toucher rectal suspect conduit par conséquent à des biopsies prostatiques systématiquement quelle que soit la valeur du PSA.

## **2-LES EXAMENS PARACLINIQUES : [10].**

### **2-1-Biologie**

Le mode d'entrée dans la maladie est actuellement le plus souvent une augmentation du PSA, le dosage ayant été réalisé dans le cadre d'un dépistage

(homme de 50 à 70-75 ans) ou devant des troubles mictionnels (quel que soit l'âge).

Le PSA sanguin se retrouve sous deux formes: libre ou conjuguée (PSA total). Des concentrations de PSA total élevées suggèrent la présence d'un cancer de la prostate [6].

La maladie ne stimule pas la production de PSA mais elle en facilite le passage de la lumière spermatique vers le compartiment sanguin par désorganisation de la membrane basale des glandes prostatiques [6].

### **Dosage de l'antigène prostatique (PSA)**

Sa demi-vie dans le sérum est de 2 à 3 jours.

Sa sensibilité varie de 43 à 80%, sa spécificité de 60 à 90%, sa valeur prédictive positive de 30 à 50% et sa valeur prédictive négative de 80 à 95% [6].

La concentration normale du PSA augmente avec l'âge : 40-49 ans, 0,0-2,5 ng/ml ;

50-59 ans, 0,0-3,5 ng/ml ;

60-69 ans, 0,0-4,5 ng/ml ;

70-79 ans, 0,0-6,5 ng/ml.

Une augmentation de la concentration du PSA n'est pas forcément synonyme de cancer de la prostate et peut se voir aussi dans de nombreuses situations. Certaines maladies bénignes comme une infection urinaire, une prostatite, une hypertrophie bénigne, ou une rétention aiguë d'urine ou la réalisation de biopsies prostatiques ou d'un geste endo-urétral peuvent entraîner une élévation significative du PSA.

Le rapport PSA libre/PSA total est le paramètre le plus utilisé actuellement.

Il correspond au fait que la fraction liée du PSA augmente en cas de cancer et donc, le ratio PSA libre/total diminue. Pour un PSA total (fractions libre + liées) entre 4 et 10 ng/ml, le rapport PSA libre/total est en faveur d'un cancer prostatique pour des valeurs inférieures à 15-25% [6]. Il est donc possible d'avoir une concentration sérique de PSA supérieure à la normale en l'absence de tout cancer de la prostate, comme il est également possible d'avoir un cancer de la prostate avec une concentration de PSA normale.

Le PSA est un élément *fondamental de la surveillance de la maladie*. Il permet de *suivre la réponse au traitement*. Ainsi, après prostatectomie radicale, il doit se normaliser et devenir à un taux indétectable. S'il reste élevé ou s'il réaugmente après être négative, il faut suspecter une *maladie résiduelle ou unedissémination métastatique*.

### **2-3-La biopsie prostatique**

La technique recommandée est la biopsie par voie endorectale sous contrôle échographique après préparation par lavement et prescription d'une antibioprophylaxie. Les complications sont rares. Les plus graves sont de type infectieux : bactériémie accompagnée ou non de septicémie avec risque de choc septique en l'absence d'une antibiothérapie précoce [10].



*Fig. 13 : Matériel nécessaire pour biopsies de la prostate. Sonde d'échographie avec guide de ponction (A). Aiguille de ponction avec pistolet automatique (B).*

### **2.1.1. Indications**

Les biopsies prostatiques sont indiquées chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée supérieure ou égale à 10 ans et qui ont une suspicion clinique et/ou biologique de cancer de la prostate: anomalie suspecte au toucher rectal, élévation du PSA [10].

Chez les hommes dont l'espérance de vie est réduite, l'intérêt de réaliser des biopsies prostatiques doit être discuté au cas par cas, en fonction du terrain,

du stade clinique et de la valeur du PSA.

### **2.1.2. Technique**

#### **a. Phase de préparation**

Cette étape a un double objectif : celui d'informer le patient et celui de diminuer les risques de la biopsie prostatique.

##### **Information du patient**

Une information préalable à l'acte de biopsie doit être délivrée en consultation. Elle doit préciser l'objectif, les modalités de réalisation, les complications éventuelles des biopsies.

##### **Recherche de facteurs de risque**

Un interrogatoire ciblé permet de rechercher des facteurs de risque et ainsi vérifier l'absence de contre-indications.

Il doit rechercher notamment des troubles innés ou acquis (prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires) de la coagulation, des antécédents de prostatites aiguës, une infection symptomatique de l'appareil urinaire ou génital.

#### **b. Préparation du patient**

Elle a pour objectif de diminuer le risque infectieux.

##### **Préparation rectale**

Le lavement rectal avant les biopsies diminue le risque de bactériémie et de bactériurie. L'utilisation d'un lavement rectal par Normacol® ou d'un suppositoire type Éductyl® est optionnelle [10].

## **Antibioprophylaxie**

Une antibioprophylaxie est recommandée avant les biopsies pour limiter le risque infectieux. Les fluoroquinolones systémiques (ofloxacin 400 mg ou ciprofloxacine 500 mg) sont recommandées en une prise unique par voie orale, une à deux heures avant la réalisation de l'acte [10].

### **2.1.3. Phase opératoire**

Cette étape a également un double objectif : celui d'optimiser la sensibilité diagnostique de la biopsie prostatique et celui de diminuer ses risques.

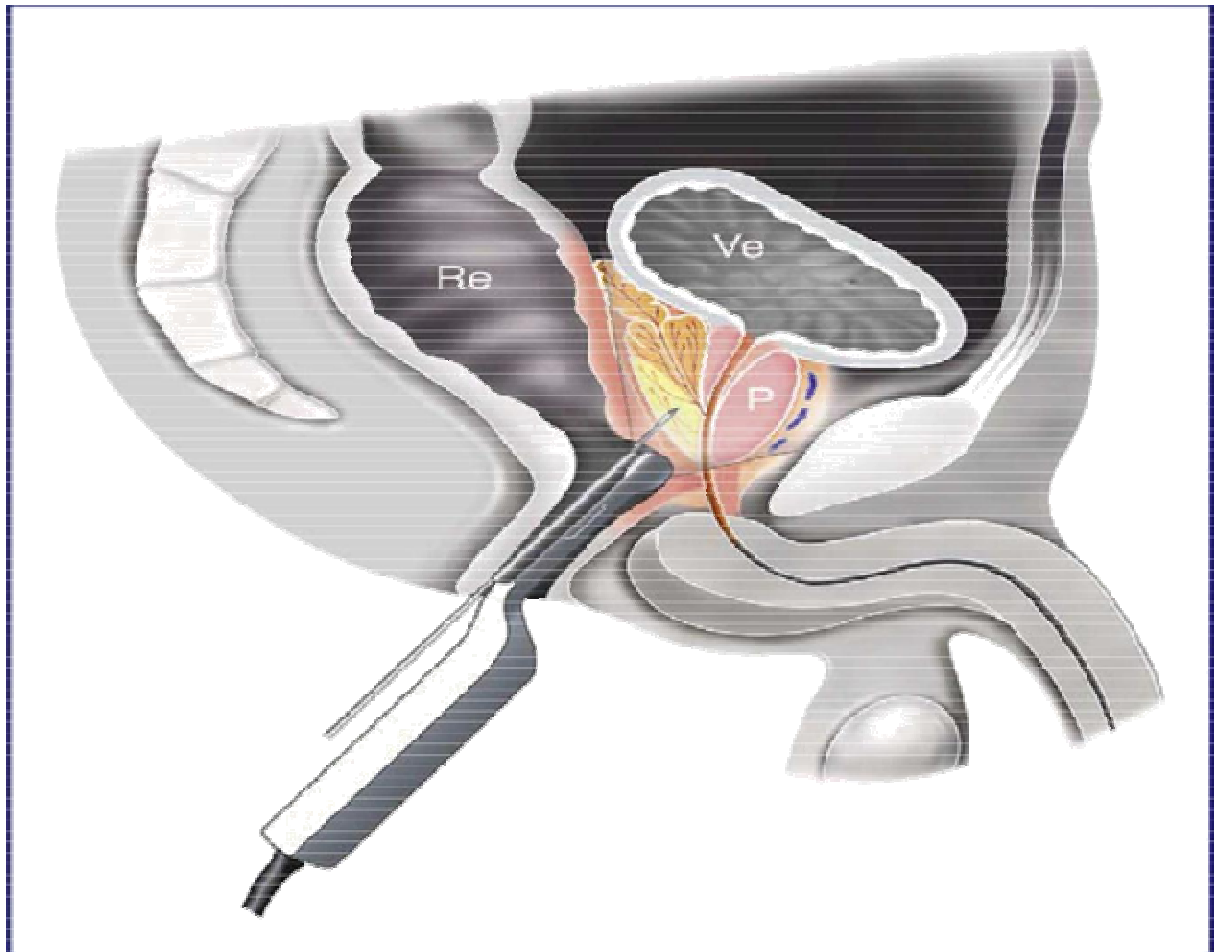
## **Voie d'abord**

La voie transrectale et le guidage échographique sont recommandés pour la réalisation des biopsies prostatiques (Fig. 1). La voie transpérinéale avec guidage échographique est utilisée en cas d'un accès rectal impossible [10].

## **Matériel**

La sonde d'échographie endorectale décontaminée et enduite de gel d'échographie stérile est ensuite protégée par une gaine adaptée. Le guide de ponction doit être mis à l'extérieur de la gaine de protection.

L'aiguille de ponction de 18 Gauge est manipulée par un mécanisme à déclenchement automatique. L'avancement de l'aiguille est de 23mm, prélevant une carotte de 17mm [10].



**Figure 14 : Vue sagittale du bassin montrant la position intrarectale (Re) de la sonde d'échographie munie de son guide de ponction dans lequel est placée l'aiguille 18 Gauge. La prostate (P) est visualisée et les biopsies sont placées précisément soit selon un schéma systématisé, soit dirigées sur une anomalie. Ve : vessie.**

### **Analgésie**

Une anesthésie locale à base de lidocaïne à 1 % est recommandée pour améliorer la tolérance de l'examen.

Une anesthésie générale ou locorégionale peut être réalisée dans certains cas particuliers représentant moins de 10 % des actes : intolérance physique ou psychologique à l'acte, sténose anale, antécédents de chirurgie ou de pathologie rectale, voie d'abord périnéale.

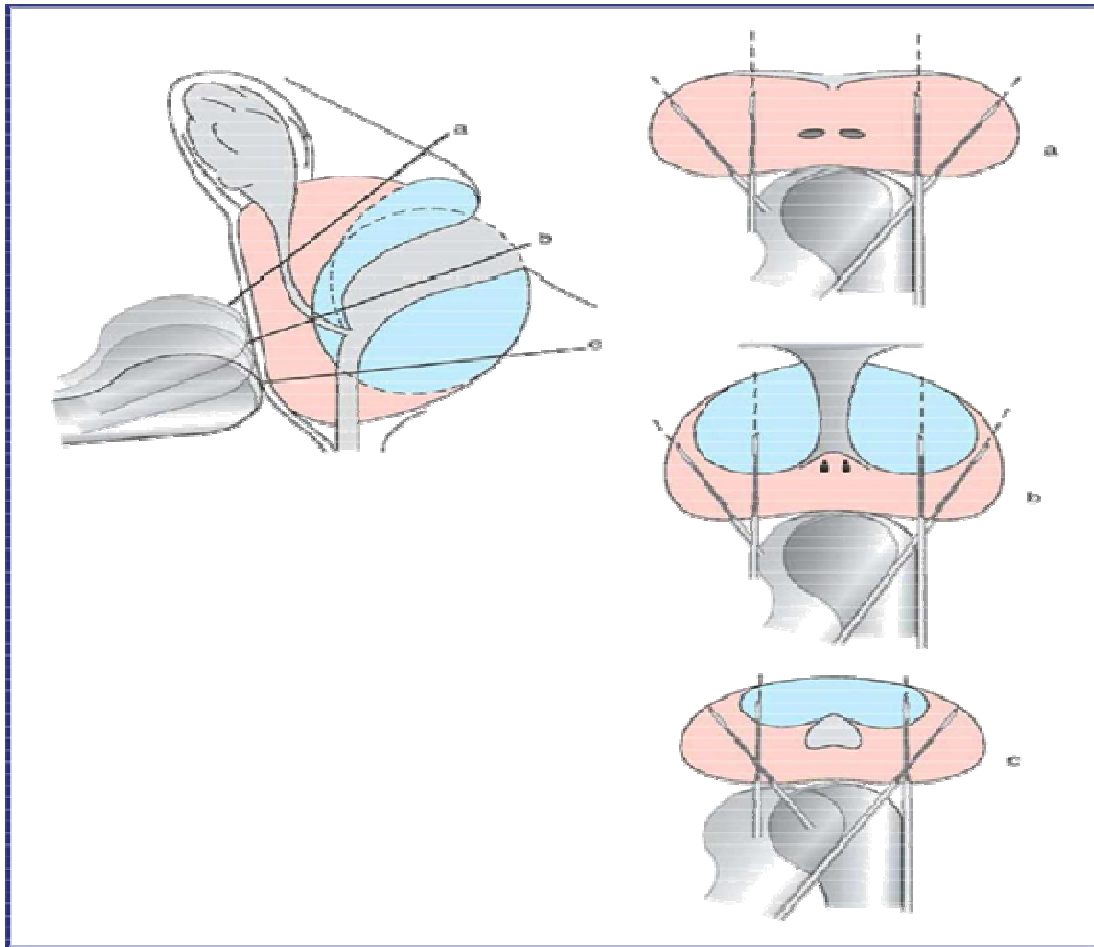
### **Modalités de réalisation**

Pendant l'examen, le patient peut être placé indifféremment en décubitus latéral ou en position de la taille.

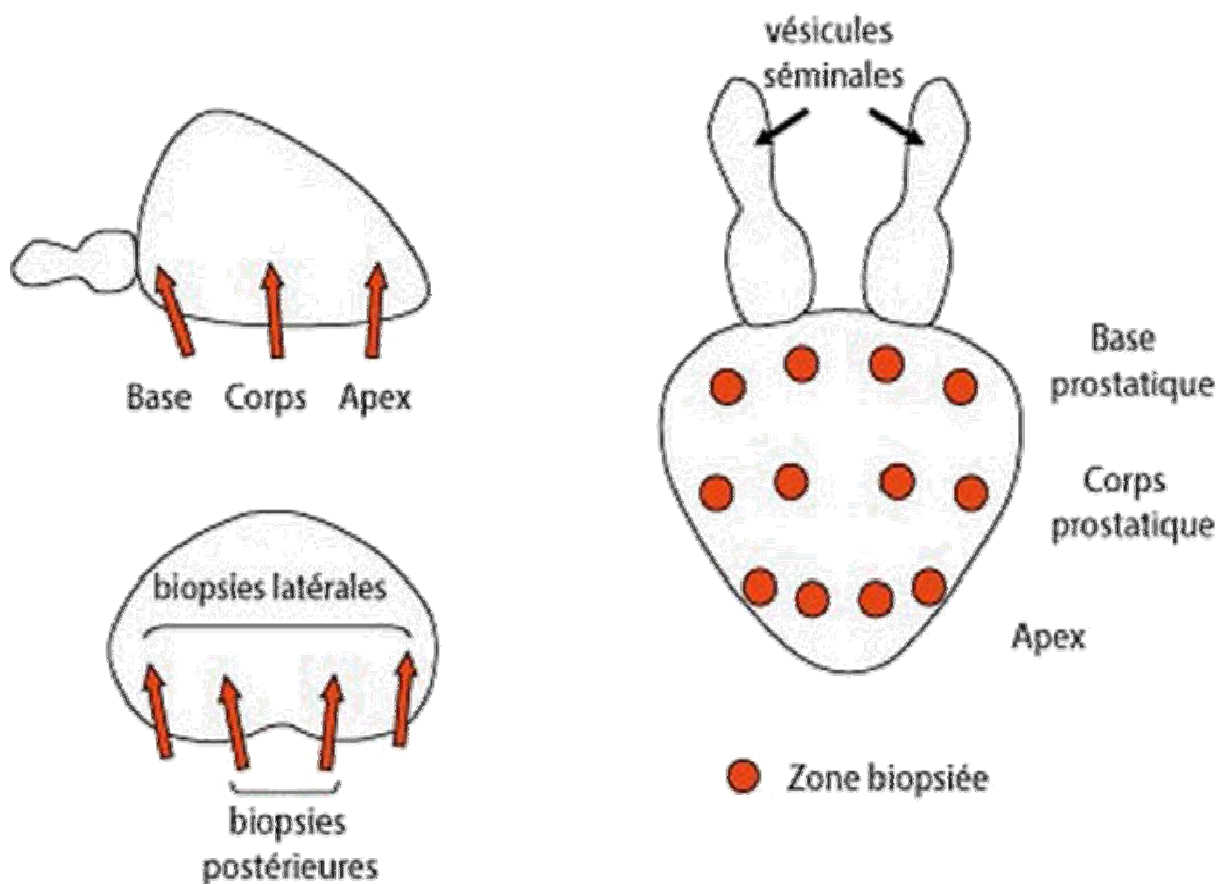
L'examen commence par un toucher rectal puis la sonde d'échographie recouverte de la gaine de protection lubrifiée est introduite par voie transrectale. L'échographie prostatique endorectale permet une analyse complète de la glande (dimensions, échostructure et anomalies des contours).

Cette analyse préalable aux biopsies conditionne en partie le protocole de prélèvement. Les biopsies peuvent être réalisées sous contrôle échographique en coupes axiales ou sagittales.

Les carottes biopsiques doivent être conditionnées de façon à pouvoir être clairement identifiées et envoyées au pathologiste avec des renseignements cliniques (données du toucher rectal, valeur du PSA, traitement par inhibiteurs de la 5-alpha réductase).



**Figure 15 : Schéma de 12 biopsies placées sous contrôle échographique en coupes prostatiques frontales obliques ou transverses obtenues avec une sonde dont le faisceau est dans l'axe de la sonde, au tiers supérieur, à la base (a), au tiers moyen, au milieu (b), et au tiers inférieur, à l'apex (c). Les prélèvements se font au niveau de chaque secteur postérieur, à mi-distance entre bord latéral et milieu de la prostate, (site médiolobaire) et latéralement (site latéral), suivant l'axe postéro-antérieur de la sonde, oblique vers le haut. La sonde est tournée de 180° sur son axe pour biopsier le lobe controlatéral. Les biopsies latérales prélèvent uniquement la zone périphérique (en rose). Les biopsies médiolobaires prélèvent la zone périphérique et la zone de transition antérieure (en bleu).**



**Figure 16: schéma des 12 biopsies montrant les différents sites de prélèvement**  
**En l'absence d'anomalie clinique (stade cT1c) et/ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma étendu de 12 prélèvements est recommandé comme schéma standard [84]. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médiolobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas d'anomalie(s) clinique(s) ou à l'imagerie, intra-ou péri-prostatiques, des biopsies dirigées complémentaires peuvent être réalisées [10].**

## **Protocoles de biopsies**

Le nombre et le site des prélèvements dépendent des données du toucher rectal, du volume prostatique et du caractère initial ou répété des biopsies [10].

Après la séance de biopsie, on prévient le patient des risques possibles de saignement par l'anus ou la verge pendant les quelques heures suivant l'examen. On lui recommande également de signaler tout accès fébrile ou saignement persistant.

Les informations fournies par l'examen anatomopathologique sont :

- Le type histologique de cancer (adénocarcinome le plus souvent)
- Le nombre de biopsies envahies et leur siège
- La longueur du cancer
- Le score histopronostique de Gleason

L'extension du cancer en dehors de la prostate (si tissu périprostatique observé) : oui/non

- L'infiltration périnerveuse : oui/non

Un adénocarcinome plus ou moins différencié est constaté dans 95 % des cas. Il se développe à partir de la zone périphérique (75%) ou de la zone de transition (25%). Les adénocarcinomes font preuve d'un grand polymorphisme architectural et cytologique. La différenciation, définie selon le score de Gleason, a une valeur pronostique importante [10].

### **1. Diagnostic de certitude :**

Seul l'examen anatomopathologique permet d'établir le diagnostic d'adénocarcinome prostatique après analyse des prélèvements de biopsie prostatique.

## **4-BILAN D'EXTENSION : [11]**

### **4-1-L'IRM pelvienne : siège étendu du cancer (capsule, vésicule séminale et ganglionnaire)**

Les signes de franchissement capsulaire sont l'oblitération de l'angle prostatorectal, l'asymétrie des pédicules vasculaires et nerveux latéraux, l'irrégularité de la capsule en regard de la tumeur. 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 la place largement devant l'échographie [11].

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

### **4-2-La 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 prostatique : son taux de faux-négatifs est de l'ordre de 1 %. La positivité de la scintigraphie osseuse précède l'apparition des 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% .

Le bilan d'extension permet d'évaluer le stade du cancer, le pronostic et de préciser les indications thérapeutiques. La tumeur est ensuite systématiquement

« classée » à l'aide de la classification TNM.

#### **4-3-Le système TNM de la classification du cancer de la prostate :**

Ilestraliséàlalumièredesdonnéescliniques,  
imageriques,biologiques ethistologiques du cancer

**Classification TNM du cancer de la prostate 2010 non modifiée en 2014[12]**

##### **T Tumeur primitive**

- TX : tumeur primitive non évaluée
- T0 : tumeur primitive non retrouvée
- T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie
  - T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
  - T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5
- T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA
  - T2 : tumeur limitée à la prostate
- T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
- T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes
- T2c : tumeur atteignant les 2 lobes
  - T3 : extension au- delà de la capsule

- T3a : extension extra- capsulaire uni- ou bilatérale
- T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
- T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou la paroi pelvienne)

### **N Ganglions régionaux**

- NX : ganglions régionaux non évalués
- N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : atteinte ganglionnaire régionale
- N1 mi : métastase ganglionnaire 0,2 cm (optionnel)

### **Métastases à distance**

- MX : métastases à distance non évaluées
- M0 : absence de métastase à distance
- M1 : métastases à distance
  - M1a : atteinte des ganglions non régionaux
  - M1b : atteinte osseuse
  - M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

### **Classification pathologique (pTNM)\***

- pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
- pT2 : tumeur limitée à la prostate
  - pT2a : tumeur limitée à un demi- lobe ou moins
  - pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi- lobe, mais pas des 2 lobes

- pT2c : tumeur bilatérale
- pT3 : extension extra prostatique
  - pT3a : extension extra prostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical\*\*
  - pT3b : envahissement des vésicules séminales uni- ou bilatérale
- pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)
  - pas de classification pT pour le stade T1

#### R Reliquat tumoral postopératoire

- Rx : présence de résidu tumoral non évaluée
- R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu)
- R2 : reliquat tumoral macroscopique [12].

Classification de D'Amico : toujours valable depuis 1996

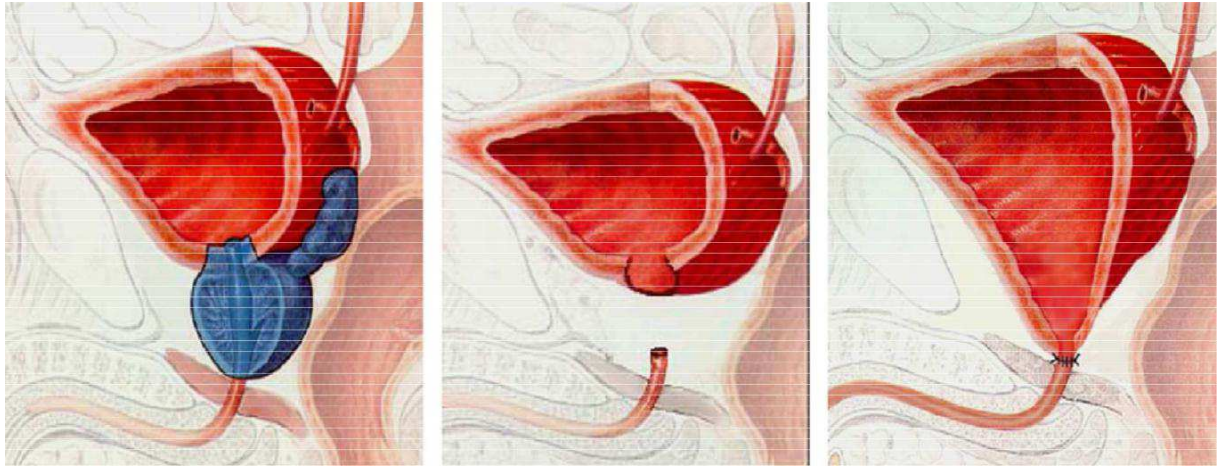
- Faible risque : PSA  $\leq$  10 ng/ml et score de Gleason  $\leq$  6 et stade clinique T1c ou T2a.
- Risque intermédiaire : PSA entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason 7 ou stade clinique T2b.
- Risque élevé : PSA  $>$  20 ng/ml ou score de Gleason  $>$  7 (8, 9 ou 10) ou stade clinique T2c.

Une distinction existerait au sein du groupe à risque intermédiaire entre les tumeurs de score de Gleason 3+4 et les tumeurs de score de Gleason 4+3 qui appartiendraient plutôt au groupe à haut risque [12].



**MOYENS THÉRAPEUTIQUES  
ACTIFS DU CANCER LOCALISÉ  
DE LA PROSTATE**

## 1-PROSTATECTOMIE RADICALE : (RÉTROPUBIENNE OU PÉRINÉALE ) [13].



*Figure 17: Prostatectomie radicale avec anastomose vésico-urétrale*

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. La PR correspond à l'ablation totale de la glande prostatique mais également des vésicules séminales situées à sa base. Une fois la glande prostatique retirée, une anastomose est réalisée entre la vessie et l'urètre.

La prostatectomie radicale est le traitement le plus ancien à visée curative

des cancers de la prostate à un stade localisé. Elle est généralement associée à un curage ganglionnaire iléo-obturateur. La mortalité est quasi nulle (< 1 %). La plus importante des complications tardives est l'incontinence urinaire de degré variable < 25 % légère à totale.

La dysfonction érectile est l'autre complication tardive majeure dont l'incidence varie avec de nombreux facteurs, en particulier l'âge et la possibilité de conserver les nerfs érecteurs (en moyenne 50 à 60 % d'impuissance) [13].

## **1. Radiothérapie : [14]**

### **1-1-La radiothérapie externe :**

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

La toxicité aiguë, 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 rectorragies (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) [14].

La mortalité est nulle et l'incontinence est peu fréquente par rapport à la PRR < 12%. Dans 40 à 60% des cas il apparaît une impuissance qui s'installe progressivement en quelques années.

Avec l'amélioration du plateau technique, les principes biophysiques, les

logiciels, l'exploration de la prostate en 3D sous radiothérapie ou curiethérapie ; les résultats carcinologiques sont les mêmes que ceux de la P.R avec une réduction considérable des effets secondaires de la radiothérapie ou de la curiethérapie ; grâce à la modulation de l'intensité et l'escalade de dose de la radiothérapie.

### **1-2-La curiethérapie**

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

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 [13].

Avec l'amélioration du plateau technique, les principes biophysiques, les logiciels, l'exploration de la prostate en 3D sous radiothérapie ou curiethérapie ; les résultats carcinologiques sont les mêmes que ceux de la P.R avec une réduction considérable des effets secondaires de la radiothérapie ou de la curiethérapie ; grâce à la modulation de l'intensité ; l'escalade de dose de la radiothérapie et la maîtrise de la répartition des nanoparticules pour la curiethérapie.

### **2-HORMONOTHÉRAPIE :**

Elle est réservée aux sujets multi-tarés âgés de plus de 75 ans avec découverte fortuite d'un cancer de la prostate. Le cancer de la prostate est androgénodépendant dans 80 % des cas. La diminution de l'action des androgènes peut être obtenue par plusieurs voies. Les analogues de la LH-RH ont remplacé la castration chirurgicale pour la suppression des sécrétions

testiculaires de testostérone. Les œstrogènes ne sont plus prescrits en raison de leurs complications cardiovasculaires. Les anti-androgènes (stéroïdiens ou non) bloquent au niveau cellulaire l'action des androgènes. Ils sont parfois utilisés conjointement aux analogues de la LHRH pour obtenir un blocage androgénique complet. Les effets secondaires des traitements hormonaux sont l'impuissance avec baisse de la libido et les risques thrombo-emboliques [14]. L'hormonothérapie est indiquée également à titre adjuvant associée à une radiothérapie locale pelvienne après échec biologique et augmentation progressive du PSA annonçant l'arrivée des métastases.

### **3-SUIVI THÉRAPEUTIQUE:**

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

Le toucher rectal sera bi-annuel à la recherche d'une anomalie pelvienne, péricatriculaire ou d'une modification de volume et de consistance de la prostate après irradiation. Le dosage du PSA sera systématique selon le calendrier suivant.

Après une prostatectomie le PSA doit être indétectable ( $<0,1\text{ng/ml}$ ). Le premier dosage sera effectué 2 à 3 mois après la prostatectomie puis il sera trimestriel pendant les 2 premières années, semestriel pendant les 5 années suivantes puis annuel si le taux reste indétectable.



## 1-LES LIMITES DU PSA SÉRIQUE

Le dosage du PSA apparaît inadapté chez les patients ayant au moins un ATCD de PBP négatives. Dans cette situation, l'élévation du PSA sérique étant à l'origine de la première série de PBP négatives, le clinicien s'interroge légitimement sur la nécessité de les reproduire sur la base de sa seule constatation à l'heure persistante.

Les autres situations cliniques où le dosage sérique du PSA n'est pas toujours adapté comprennent les sujets (en général jeunes) ayant un ATCD familial au premier degré de cancer de la prostate avec PSA normal, les patients ayant une pathologie prostatique bénigne qui peut à elle seule expliquer une élévation concomitante du PSA, ou encore les patients dont les biopsies sont en faveur d'un cancer cliniquement non significatif et pour lesquels on souhaite avoir la certitude qu'une simple surveillance de ce cancer est licite. Pour toutes ces situations, il apparaît nécessaire de pouvoir disposer d'un ou de plusieurs tests diagnostiques capables de suppléer le dosage sérique du PSA. Le test urinaire PCA3 constitue l'un des tests les plus aboutis (37).

## 2-LE GÈNE PCA3

La découverte du gène PCA3, initialement nommé *Differential Display Code 3* (DD3), localisé en 9q21-22, date de la fin des années 1990 (38). Le gène PCA3<sup>DD3</sup> a été identifié sur la base de la restriction de son expression au cancer de la prostate. L'expression dans le tissu cancéreux est de 66 à 100 fois plus importante que dans la prostate normale et 140 fois plus forte que dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (38). Le gène PCA3 est surexprimé dans la quasi-totalité des cancers de la prostate : jusqu'à 95 % des échantillons testés, quel que soit le degré de différenciation (38). En dehors de la prostate, le gène PCA3 n'est pas exprimé et aucune expression n'a pu être rattachée à un autre site tumoral. Plusieurs ARN sont produits à partir du gène mais aucune protéine ne semble traduite, plaçant le PCA3 parmi les rares gènes dont les ARN sont non codants (39).

Le rôle de cet ARN non codant n'est pas totalement connu. Une étude récente, utilisant la technique de l'ARN interférant, propose un rôle dans la survie cellulaire et

souligne des interférences fonctionnelles avec la voie des androgènes et de leur récepteur (40).

### 3-RÉALISATION DU TEST URINAIRE PCA3

#### 3-1-Recueil des échantillons d'urine

L'absence de production protéique par le gène PCA3 a nécessité la mise au point d'un dosage de l'ARN lui-même. Cette recherche a été testée avec succès dans le tissu prostatique, l'éjaculat et le sang après manœuvres prostatiques invasives. 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. Un toucher rectal appuyé en trois passages successifs par lobe est réalisé.

Le premier jet urinaire est recueilli et transféré dans un tube de transport spécifique permettant la conservation à température ambiante pendant plusieurs jours (Figure 5) (39).



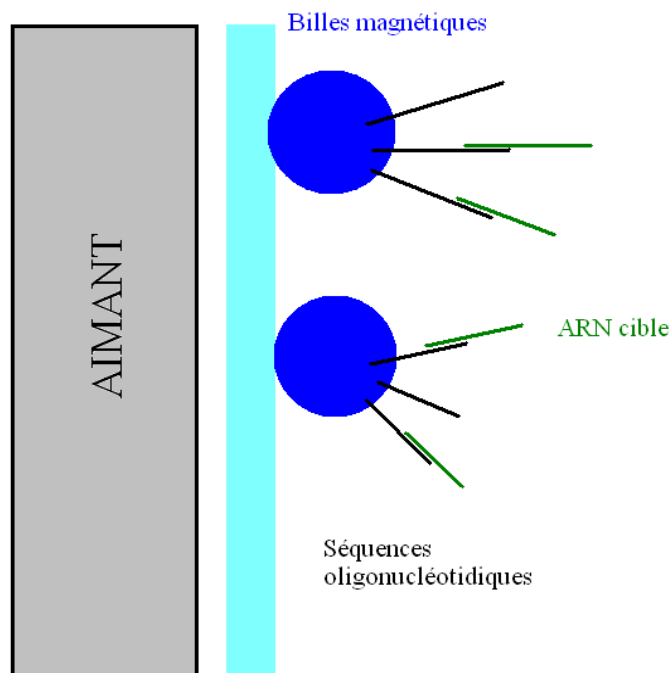
**Figure 5 : Modalités de prélèvement des urines pour la réalisation du test urinaire PCA3 (39).**

### 3-2-Etapes de quantification du PCA3

Trois techniques d'amplification ont été successivement utilisés afin d'isoler les ARN d'intérêt et de les amplifier pour augmenter la sensibilité du test : la RT-PCR, une technique d'amplification par NASBA (nucleic acid sequence-based amplification) sous la forme d'un kit commercialisé par DiagenoCure (kit uPM3™), et la TMA (ou *transcription-mediated amplification*), commercialisée par Hologic Gen-Probe (kit ProgenSA® ou Aptima® PCA3

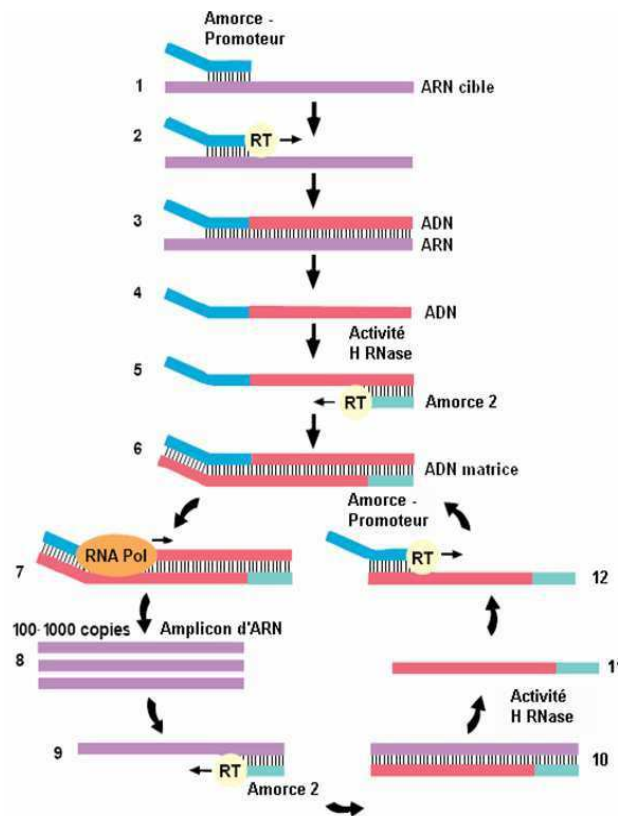
Assa  
y).

Cette dernière est couplée à la capture préalable de l'ARN d'intérêt par des billes magnétiques recouvertes de séquences oligonucléotidiques complémentaires de l'ARN cible (TCS : Target Capture System) (Figure 6) (41).



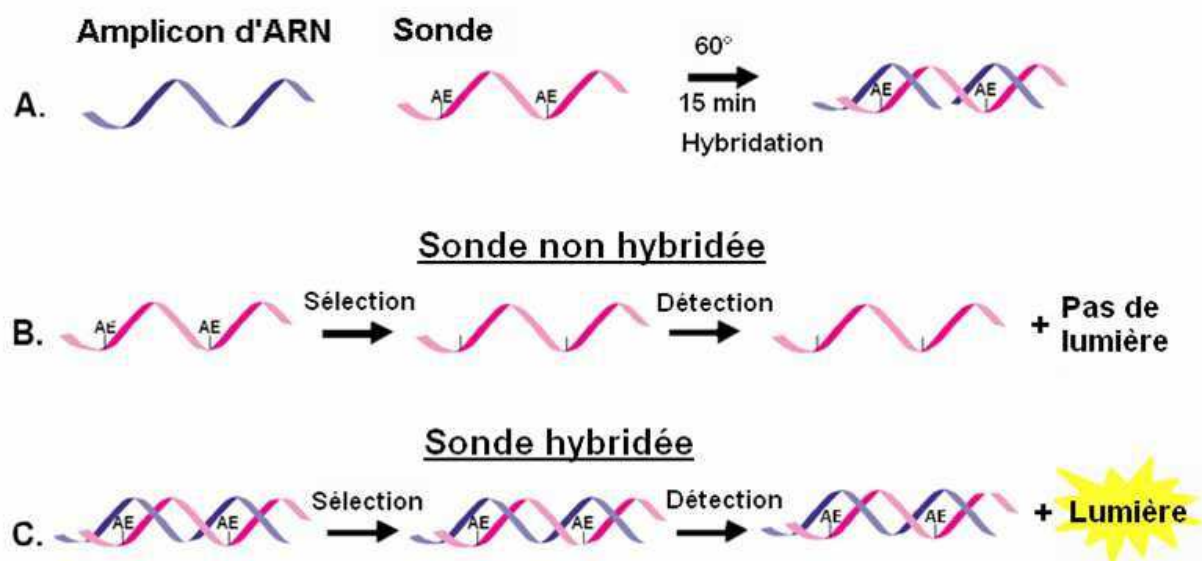
**Figure 6 : Capture de l'ARN cible par des billes magnétiques recouvertes de séquences nucléotidiques complémentaires.**

Il en résulte l'isolement spécifique de cet ARN d'intérêt qui, seul, est alors soumis à l'amplification, se faisant en présence de 2 amorces, 2 enzymes (transcriptase inverse et ARN polymérase), et des nucléotides (Figure 7).



**Figure 7 : Amplification de l'ARN cible par TMA (Transcription Mediated Amplification) (41).**

L'étape de détection est réalisée par l'hybridation de l'amplicon ARN avec une sonde nucléotidique complémentaire marquée par des esters d'acridinium qui émet un signal chimiluminescent. Ce signal sera détecté par le luminomètre, ce qui va permettre une quantification réalisée à partir d'une courbe de solutions calibrantes contenant une quantité d'ARN connue (Figure 8) (41).



**Figure 8 : Détection de l'ARN cible par HPA (Hybridation Protection Assay) (41).**

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'ARN du PCA3 par le nombre de copies d'ARNm du PSA, ce ratio est appelé score PCA3.

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 (par TCS). Le score PCA3 est stable chez un même individu d'une mesure à l'autre témoignant à de faibles variations physiologiques (39).

## **4 .INTÉRÊT CLINIQUE DU TEST URINAIRE PCA3**

### **4.1 Mesure expérimentale: sensibilité et spécificité**

Un test idéal doit posséder deux qualités majeures: une bonne sensibilité et une bonne spécificité.

La sensibilité d'un test est sa capacité à détecter les cas d'une maladie (Figure 9).

Pour mesurer la sensibilité il faut disposer d'un grand groupe de malades. Ce groupe de malades doit avoir été préalablement sélectionné par une ou des méthodes indiscutables qui permettent de certifier la présence de la maladie. Ces méthodes d'inclusion de cas doivent évidemment être indépendantes du test qu'on cherche à analyser (42).

Si nous prenons l'exemple simple d'un test qualitatif appliqué à une série de malades, deux situations vont se présenter en fonction des résultats :

Résultat positif : ce sont les vrais positifs (VP)

; Résultat négatif : ce sont des faux négatifs

(FN) ;

Par exemple, on veut tester la sensibilité du test PCA3 chez 100 patients dont on sait qu'ils ont un cancer (biopsie positive). Si le score PCA3 a été supérieur au seuil de 35 chez 98 de ces patients, soient 98 vrais positifs (donc 2 faux négatifs), la sensibilité est donc de 98%.

La spécificité d'un test est sa capacité à identifier correctement les individus qui ne sont pas atteints par la maladie.

Pour mesurer la spécificité, il faut donc disposer d'un groupe de sujets sains. Ce groupe de sujets doit avoir été préalablement sélectionné par une ou des méthodes indiscutables qui permettent de certifier l'absence de la maladie. Ces méthodes d'inclusion des sujets sains doivent impérativement être indépendantes du test qu'on cherche à analyser (42).

Si nous prenons l'exemple simple d'un test qualitatif appliqué à une série de sujets sains, deux situations vont se présenter en fonction des résultats :

Résultat négatif : ce sont les vrais négatifs (VN) ; Résultat positif : ce sont des faux positifs (FP) ;

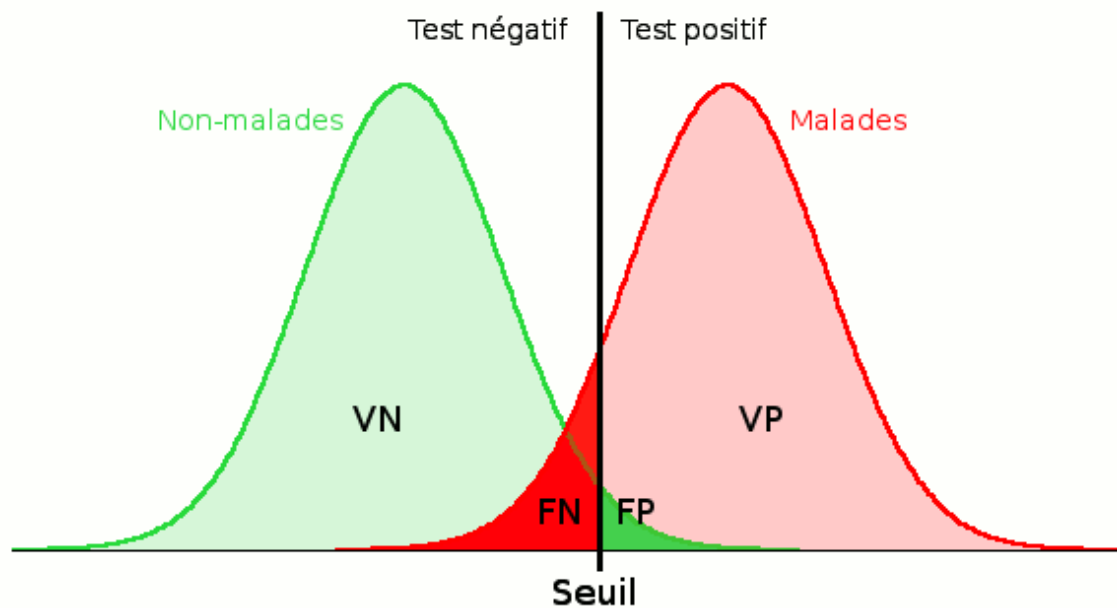
Par exemple on veut tester la spécificité du test PCA3 chez 100 patients qui n'ont pas de cancer (biopsie négative). Le score PCA3 a été inférieur au seuil de 35 chez 90 de ces patients, soient 90 vrais négatifs (donc 10 faux positifs), la spécificité est donc de 90%.

Enfin, l'efficacité est la proportion de résultats corrects parmi tous les patients (proportion de patients bien classés par le test), dont la formule est la suivante :  $(VP + VN) / N$

|      |   | Maladie              |                      |
|------|---|----------------------|----------------------|
|      |   | Présente             | Absente              |
| TEST | + | VP                   | FP                   |
|      | - | FN                   | VN                   |
|      |   | <b>Sensibilité</b>   | <b>Spécificité</b>   |
|      |   | $\frac{VP}{VP + FN}$ | $\frac{VN}{VN + FP}$ |

**Figure 9 : Mesure des performances diagnostiques d'un test : sensibilité et spécificité**

Le test peut se traduire par un résultat exprimé sous forme d'une valeur numérique. En raison de la variabilité biologique, ces valeurs sont différentes d'un sujet à l'autre. Si une série de sujets est examinée, les résultats vont s'afficher sous forme d'une distribution. Le problème est donc de déterminer une valeur seuil qui permettra de classer les malades et les sujets sains.



**Figure 10 : Graphique des valeurs de sensibilité (en rouge) et de la spécificité (en vert) avec la valeur seuil dans le cas de chevauchement des 2 distributions (43).**

Le plus souvent, il y a chevauchement des deux distributions car en biologie médicale le test est imparfaitement discriminant (Figure 10). Certains sujets malades présentent des valeurs qui peuvent être identiques à celles de sujets sains.

Dès lors, il n'est pas possible de choisir une valeur seuil qui permettra d'obtenir une sensibilité et une spécificité de 100 %. Le choix d'un seuil devient une opération délicate car il divise les deux groupes de sujets en 4 sous-groupes : VP, FN, VN, FN (42).

On conçoit que les qualités diagnostiques du test vont varier selon le seuil choisi.

Si on décide de baisser le seuil, le nombre de faux négatifs diminue, donc la sensibilité augmente. Mais, parallèlement, le nombre de faux positifs augmente et la spécificité diminue. Si à l'inverse, on décide d'élever le seuil, le nombre de faux positifs diminue, donc la spécificité augmente, mais, parallèlement, le nombre de faux négatifs augmente, donc la sensibilité diminue.

On constate que sensibilité et spécificité d'un test quantitatif varient en sens inverse. Le choix d'un seuil est le résultat d'un compromis qui est fonction de l'objectif assigné au test (42).

Lorsqu'on cherche à fixer le seuil d'une méthode quantitative, on applique le test à une cohorte comportant un groupe de malades et un groupe de sujets sains. Pour chaque seuil possible, on calcule la sensibilité et la spécificité. On obtient ainsi une liste de couples Se-Sp. Une méthode, permettant de visualiser de façon synthétique les différentes performances en fonction des seuils choisis, consiste à dessiner un graphique appelé courbe ROC (*receiver operating characteristics*). On porte en ordonnées la sensibilité de chaque seuil et en abscisses le pourcentage de faux positifs ( $1-Sp$ ). On obtient ainsi une courbe convexe vers le haut et la gauche du graphique (Figure 11).

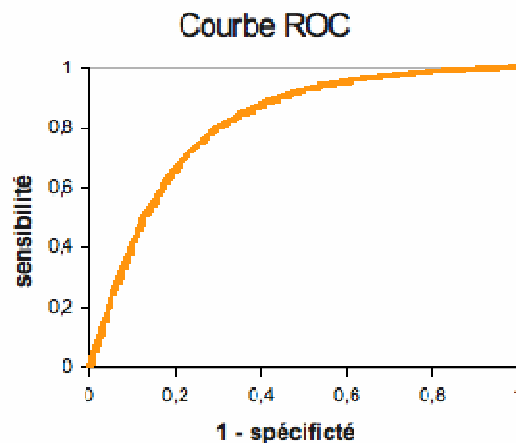
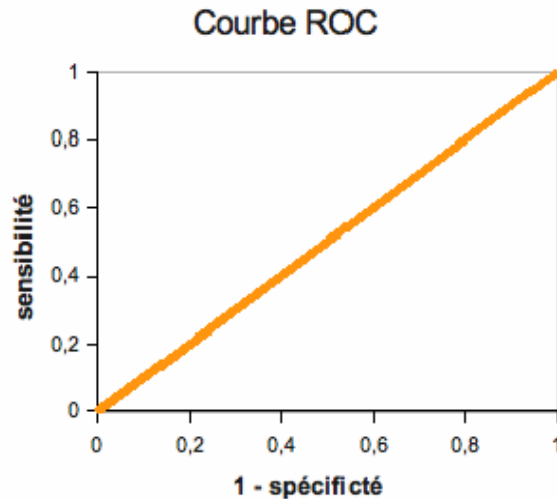


Figure 11 : Courbe ROC discriminante (43).

Une courbe qui se rapproche de la diagonale illustre une technique très peu discriminante, donc de qualité médiocre (Figure 12), et est donc aussi performante qu'un tirage à pile ou face.



**Figure 12 : Courbe ROC non discriminante (43).**

Les courbes ROC prennent tout leur intérêt lorsqu'il faut comparer plusieurs tests entre eux. Elles permettent de résumer clairement plusieurs tableaux de sensibilité-spécificité en un seul graphe. Le test le plus discriminant est celui dont la courbe est la plus convexe vers le coin haut et gauche du graphe. Des calculs statistiques permettent de comparer les courbes entre elles en comparant les surfaces sous les courbes .(42)

Un test dont on connaît la sensibilité et la spécificité est conçu pour être appliqué sur l'ensemble de la population.

Cette population peut être la population générale ou une population ciblée pour un dépistage systématique ; dans cette situation la prévalence de la maladie est en générale faible.

La population peut aussi être une population déjà sélectionnée : consultants chez un médecin ou un spécialiste, prélèvements pour un laboratoire, examens paracliniques prescrits à partir d'une indication clinique. On se retrouve dans une situation diagnostique. La prévalence de la maladie recherchée est alors plus élevée que dans la population générale.

Le résultat d'un test partage la population d'étude en deux groupes : groupe avec résultats positifs et groupe avec résultats négatifs.

La question fondamentale qui se pose est de savoir quelle confiance accorder au résultat du test. En d'autres termes, on désire connaître quelle est la probabilité d'être malade chez un

sujet présentant un test positif et quelle est la probabilité de ne pas être malade si le résultat est négatif. Ces probabilités sont représentées par les valeurs prédictives (Figure 13). On distingue la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) :

- VPP : lorsqu'un test est positif, il existe deux possibilités : soit le sujet est malade, soit le sujet n'est pas malade bien que ce résultat soit contradictoire. On appelle VPP, la probabilité d'être malade lorsque le résultat est positif.

- VPN : lorsqu'un test est négatif, il existe deux possibilités : soit le sujet est sain, soit le sujet est malade bien que ce résultat soit contradictoire. On appelle VPN, la probabilité d'être sain lorsque le résultat est négative

L'interprétation de ces valeurs se fait soit en fonction de la prévalence, soit en fonction de la sensibilité et spécificité.

$$VPP = \frac{Se \times p}{Se \times p + (1-Sp) \times (1-p)}$$

$$VPN = \frac{Sp \times (1-p)}{Sp \times (1-p) + (1-Se) \times p}$$

**Figure 13 : Formules des VPP et VPN, où p représente la prévalence de la maladie.**

Les valeurs prédictives d'un test dépendent de la prévalence de la maladie : pour de faibles prévalences, la VPP est très faible et varie rapidement. A l'inverse, la VPN est élevée et varie peu. Pour de fortes prévalences, la VPP est élevée et varie peu tandis que la VPN est faible et varie rapidement.

Pour la VPP, d'après sa formule, on constate que la VPP dépend essentiellement du terme (1- Sp) au dénominateur. Donc plus la Sp est élevée et plus la VPP est élevée. Donc la valeur prédictive positive d'un test dépend de la spécificité.

Si l'on désire avoir une certitude diagnostique élevée, par exemple avant de prendre une décision chirurgicale lourde, il faudra donc envisager une haute spécificité.

Pour la VPN, d'après sa formule on constate que la VPN dépend essentiellement du terme  $(1 - Se)$  au dénominateur. Donc plus  $Se$  est élevée, plus la VPN est élevée. Donc la valeur prédictive négative d'un test dépend de la sensibilité.

Si l'on désire pratiquer un dépistage laissant échapper le moins possible de sujets malades, il faudra donc exiger une haute sensibilité.

## **4.2 Les performances diagnostiques du test urinaire PCA3**

La première publication sur l'utilisation d'un test urinaire quantifiant la présence d'ARN de PCA3 dans les urines chez des patients adressés pour biopsies prostatiques du fait d'une suspicion de cancer de la prostate date de 2003 (44). Plus de 10 ans se sont écoulés et près de 80 études ont été publiées. Il n'est pas dans notre travail de faire ici une revue exhaustive de toutes ces publications, ce d'autant que des revues systématiques et des méta-analyses ont déjà été réalisées. Ce que ces travaux de synthèse soulignent tous, c'est la grande hétérogénéité des publications, qu'il s'agisse des critères de sélection des patients, des méthodes de quantification des copies d'ARN du PCA3, ou encore des choix dans les résultats communiqués. Les études ont par exemple inclus de quelques dizaines de patients à près de 2000 pour les plus larges. Cela représente ainsi près de 30 000 patients testés à travers le monde (45). Il existe aussi et surtout une grande hétérogénéité dans la qualité des études. On peut cependant signaler que toutes les études sont bâties sur le même modèle : l'identification de patients à risque de cancer de la prostate, le plus souvent à cause d'une concentration sérique de PSA élevée (seuil variable selon les études de 2,5 à 4 ng/mL) et/ou d'un toucher rectal anormal. D'autres critères d'inclusion sont parfois retenus comme un antécédent familial de cancer prostatique, un antécédent personnel de lésion prostatique préneoplasique (type néoplasie intra-épithéliale de haut grade ou HGPIN, ou une lésion de prolifération glandulaire atypique ou ASAP). Les critères d'exclusion sont également variables, certains auteurs par exemple excluant, étant donné le risque élevé de cancer (et donc la nécessité de recourir de toute façon aux biopsies prostatiques), les patients aux antécédents de lésion préneoplasique ou ceux dont le

PSA sérique est vraiment trop important (seuil variant de 20 à 50 ng/mL). Les patients sont ensuite classés en deux groupes selon la présence ou non de cancer sur les biopsies. Les capacités du score PCA3 à séparer les patients avec biopsies positives et ceux avec biopsies négatives sont alors évaluées en termes de performances diagnostiques intrinsèques : sensibilité, spécificité, valeurs prédictives, courbes ROC...

Après plus de 10 ans de publications sur l'intérêt diagnostique du test urinaire PCA3 chez les patients adressés pour réalisation de biopsies prostatiques, un certain nombre de points semblent acquis (45). Ainsi, contrairement à la concentration sérique du PSA, le score PCA3 urinaire n'est pas corrélé au volume prostatique (46-51). Le score PCA3 moyen (ou médian) est significativement plus élevé chez des patients avec biopsies positives que chez des patients avec biopsies négatives. Il apparaît prédicteur indépendant de la positivité des biopsies, comme le montrent les analyses multivariées, des autres facteurs prédictifs classiques (âge du sujet, volume prostatique, concentration sérique du PSA). Il faut considérer le score PCA3 comme un continuum de valeurs positivement corrélées au risque de cancer, à mettre en perspective avec l'histoire clinique et biologique du patient. On aboutit ainsi naturellement à la notion que le score PCA3 est à intégrer dans une démarche clinique prenant en compte d'autres paramètres clinico-biologiques, éventuellement sous la forme d'un nomogramme d'aide à la décision de biopsies ou d'un test multiplex, associé à d'autres marqueurs biologiques.

Les auteurs rapportent habituellement de meilleures performances diagnostiques pour le score PCA3 que pour la concentration sérique en PSA, en particulier sous la forme d'une AUC significativement plus élevée, retrouvée dans une méta-analyse récente (52). Cette comparaison est cependant biaisée du fait de la pré-sélection des patients par le PSA sérique et aboutit a priori à une sous-estimation des performances du PSA. On ne peut théoriquement pas comparer directement les performances du score PCA3 à celles du PSA sérique (44, 52). On peut cependant affirmer que pour une sensibilité donnée, le test PCA3 apporte toujours une meilleure spécificité que le PSA sérique (52), comme cela a été démontré dès la première publication clinique (44).

La méta-analyse récente sur le test urinaire PCA3 rapporte, pour le seuil habituel de 35, une modélisation avec une sensibilité de 53 % et une spécificité de 80 % (52).

La meilleure spécificité du test urinaire PCA3 s'accompagne d'une meilleure VPN et toutes les publications s'accordent pour considérer que la moitié voire les deux tiers des biopsies habituellement réalisées pourraient être évitées si l'on tenait compte du résultat du test PCA3 (élevé ou non, en fonction du seuil habituel de 35) (52-54).

Les performances diagnostiques du test urinaire PCA3 sont maintenues chez les patients dont la concentration sérique du PSA est comprise dans la zone grise d'interprétation, qu'elle soit définie entre 2,5 et 10 ng/mL ou entre 4 et 10 ng/mL (44, 48, 49, 55).

L'indication la plus évidente du test urinaire PCA3 est représentée par le cas du patient avec ATCD personnel d'au moins une série de PBP négatives (49, 56). Dans cette situation, la concentration sérique du PSA n'est pas fiable ou en tout cas insuffisante pour affirmer l'indication de refaire des biopsies : en effet, c'est son augmentation qui le plus souvent a été à l'origine des biopsies qui se sont précédemment révélées négatives (45).

Il existe aussi des points en cours d'acquisition (45), évoqués dans la littérature de façon plus ou moins approfondie et restant à confirmer par d'autres études :

Le score PCA3 n'apparaît pas augmenté dans les prostatites aiguës (57) ou chroniques(58).

Le score PCA3 n'apparaît pas influencé par la prise, par le patient, d'un inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase (finastéride et dutastéride qui bloquent l'enzyme responsable de la conversion, dans les tissus cibles, de la testostérone en sa forme active : la di-hydrotestostérone) (59, 60). Par contre, le taux d'échantillons informatifs semble logiquement être réduit (diminution de l'expression du PSA et donc du nombre de copies d'ARNm du PSA présentes dans les urines) jusqu'à 78 % contre plus de 94 % en l'absence du traitement (59).

Le score PCA3 n'apparaît pas modifié par la réalisation récente d'une série de biopsies prostatiques (61). Il n'apparaît pas nécessaire, comme cela est recommandé pour le dosage sérique du PSA, d'attendre un délai particulier lorsque des biopsies viennent d'être réalisées.

Le score PCA3 semble positivement corrélé à l'âge : sa valeur augmente proportionnellement avec l'âge des patients (62, 63). A l'heure actuelle, il n'apparaît cependant pas certain qu'il faille tenir compte de l'âge pour l'interprétation des

résultats du test PCA3, même si l'utilisation d'un seuil spécifique de l'âge a été proposée (62).

Le score PCA3 augmenterait en cas de lésion prostatique pré-néoplasique (HGPIN ou ASAP), avec une valeur moyenne intermédiaire entre celle observée chez les patients avec PBP négative et les patients avec présence de cancer sur les biopsies (64).

Le score PCA3 moyen serait plus important chez les patients Noirs, à l'origine de quelques difficultés d'interprétation (65).

Si la FDA américaine a retenu l'indication du test urinaire PCA3 pour les patients aux ATCD de PBP négatives, plusieurs équipes ont rapporté leur expérience dans son application aux patients adressés pour primo-biopsies (55, 66-69).

La nécessité de prendre en compte le score PCA3 conjointement à des critères clinico-biologiques (âge du patient, ATCD de PBP négatives, données du TR, concentration sérique du PSA, volume prostatique mesuré à l'échographie...) aboutit à la construction de nomogrammes, directement accessibles dans les publications ou sur des sites Internet dédiés, et développés pour tous les patients ou spécifiquement pour ceux avec ou sans ATCD de PBP négatives (67, 70-73).



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

## **1- L'ANTIGÈNE DU CANCER DE LA PROSTATE 3 (PCA3), OU DD3 :DÉCOUVERTE ET HISTORIQUE**

le gène a été initialement trouvé par Bussemakers et collègues en 1999 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 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.

Les progrès scientifiques ultérieures 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- 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 existants 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.

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 à l'antigène prostatique spécifique (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  $\text{PCA3} \geq 35$ , contre 22% avec un score  $\text{PCA3} < 35$ . 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 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 ont également trouvé aucune différence significative concernant le PCA3 entre ceux qui ont un score de Gleason <7 contre Gleason  $\geq 7$  ( $P = 0,622$ ).

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 y avait aussi aucune association entre PCA3 et le score de Gleason dans cette population.

Enfin, Roobol et 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 présélectionné avec PSA.

### **3.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.

#### **4.TEST PCA3 ET CRITÈRES HISTOPRONOSTIQUES DES BIOPSIES**

La situation des patients avec antécédents de biopsies négatives est à rapprocher d'une autre situation clinique problématique : la prise en charge des patients présentant, sur des biopsies antérieures, un cancer dont les caractéristiques évoquent un cancer peu évolutif ou indolent. Les critères sont diversement exprimés selon les auteurs mais, globalement, il s'agit de cancers bien différenciés (score de Gleason  $\leq 6$ ), localisés (stade clinique  $\leq T1c$  c'est-à-dire non palpable au TR), de faible volume (moins de 3 mm de cancer par carotte envahie ou moins de 5 mm de longueur cumulée sur l'ensemble des biopsies) et peu diffus au sein de la glande prostatique (moins de 3 carottes sur un total minimal de 10 carottes, ou moins de 33 % de carottes envahies). Là encore, il n'y a pas de recommandations consensuelles sur l'attitude à proposer et sur les modalités de la surveillance (critères imposant la réalisation d'une nouvelle série de biopsies, délai de réalisation). Dans notre étude, nos effectifs ne nous permettent pas une analyse en sous-groupe, même si le score PCA3 a tendance à être plus bas dans le petit groupe ( $n = 11$ ) des patients avec biopsies positives et cancer a priori indolent (selon les critères d'Epstein). Une étude sur un plus grand groupe de patients apparaît nécessaire.

Dans la littérature, son rôle pour la détermination d'un pronostic fait l'objet de publications contradictoires qui ne permettent pas pour l'instant de conclure quant à une utilisation du score PCA3 comme indicateur du score de Gleason (sur les biopsies ou la pièce de prostatectomie), du volume tumoral, du franchissement capsulaire ou d'autres critères histologiques connus pour influencer le pronostic. Le lien avec le volume tumoral ou le nombre de foyers semble cependant s'établir de plus en plus au fur et à mesure des publications (54).

#### **5.PCA3 ET EVOLUTION DES CANCERS TRAITÉS**

De nombreuses études ont examiné la relation entre PCA3 avec des caractéristiques pathologiques de la prostatectomie radicale. Par exemple, Whitman et ses collègues ont rapporté une relation significative entre PCA3 avec des caractéristiques tumorales

indésirables, y compris le risque d'extension extracapsulaire chez 7200 hommes subissant une prostatectomie radicale. <sup>18</sup>

Walsh et ses coauteurs ont rapporté sur le PCA3 et les résultats de la prostatectomie chez 3050 hommes atteints d'un cancer de prostate nouvellement diagnostiqué traités à trois instituts différents ( Figure 1 ). Le score médian de PCA3 était significativement plus faible chez les patients avec un volume tumoral <0,5 cc (médiane 17 vs 47 chez ceux avec le volume tumoral supérieur;  $P < 0,001$ ) et ceux ayant une maladie insignifiante (médiane 16 vs 46 pour les personnes ayant une maladie significative ;  $P = 0,001$ ). PCA3 a maintenu une association inverse significative à la fois au volume tumoral <0,5 et au cancer de prostate insignifiant dans un ajustement multivarié pour le PSA, le score de Gleason, et le nombre de noyaux positifs. Toutefois, fait intéressant, ils n'ont trouvé aucune relation significative entre PCA3 avec des caractéristiques tumorales indésirables telles que l'extension extracapsulaire ou de l'invasion des vésicules séminales. Les auteurs ont proposé que cette relation «non linéaire» peut être liée à une différence de perte des cellules tumorales en relation avec le degré de différenciation glandulaire.

Dans l'étude de Hessels et Scardino, 700 des hommes diagnostiqués pour le cancer de la prostate sur biopsie par la suite élus pour la prostatectomie radicale. Dans ce groupe, le PCA3 n'a pas été associé au volume de la tumeur (  $P = 0,680$ ), insignifiant par rapport à un cancer significatif (  $P = 0,496$ ), le score de Gleason (  $P = 0,199$ ), ou l'extension extracapsulaire (  $P = 0,765$ ).

Vlaeminck-Guillem et ses Carter ont évalué le PCA3 chez 1020 hommes subissant une prostatectomie radicale, et ont trouvé une corrélation significative avec le volume tumoral, mais pas avec le stade pathologique, le score de Gleason sur prostatectomie, ou la mise à niveau. Ils ont fait preuve d'un PCA3 significativement plus élevée dans la maladie multifocale (88 vs 46;  $P = 0,007$ ), ce qui leur a suggéré que ça pourrait avoir des implications pour les hommes qui envisagent la thérapie focale.

De même, Ploussard et Briganti ont récemment étudié 1060 hommes souffrant de maladies à faible risque (PSA <10 ng / mL, le stade clinique T1c-T2a, biopsie Gleason 6) subissant une prostatectomie pour déterminer si PCA3 pourrait aider à identifier les candidats potentiels pour la surveillance active (AS). En analyse multivariée, un score PCA3 > 25 a été

associée à 5,37 fois une probabilité accrue ( $P = .01$ ) de volume tumoral  $> 0,5$  cc et 12,74 fois une probabilité accrue ( $P = 0,003$ ) de cancer "significatif" de la prostate, bien que la taille des échantillons étaient de petite taille. Sur la base de ces données, les auteurs ont conclu que le PCA3 pourrait être utile pour la sélection de patients pour AS.

PCA3 est relativement le nouveau marqueur urinaire avec une utilité démontrée pour la prédiction des résultats de biopsie dans de nombreuses études sur diverses populations. Son utilisation peut contribuer à améliorer la spécificité du dépistage et à réduire le nombre de biopsies inutiles. PCA3 peut aussi jouer un rôle important dans le cadre d'évaluation multivariée des risques avec d'autres critères cliniques, marqueurs sanguins et / ou urinaires. Néanmoins, il reste difficile de savoir si l'utilisation de PCA3 contribuerait à réduire la surdéttection et surtraitement de la maladie indolente parce que son association avec des caractéristiques pronostiques défavorables est plus controversée. Des études complémentaires sur la relation entre PCA3 et les résultats spécifiques de la maladie à long terme contribueront à clarifier ces questions.

#### **Points essentiels:**

- La biopsie de la prostate reste l'examen de référence pour confirmer un diagnostic histologique du cancer de la prostate, bien que moins de 50% des biopsies de la prostate réalisées pour les indications actuelles révèlent le cancer de la prostate. Ce grand nombre de résultats de la biopsie négative conduit à coût supplémentaire évitable, ainsi que l'anxiété et les douleurs inutiles.
- Le domaine du cancer de la prostate ne peut dépendre d'un seul marqueur et nécessite des outils d'évaluation des risques plus intégrées. Plusieurs études ont examiné l'antigène du cancer de la prostate 3 (PCA3), nouveau marqueur urinaire, en conjonction avec d'autres marqueurs urinaires, et suggèrent un rôle future dans le cadre d'un panneau prédictif multiplex. Son utilisation peut contribuer à améliorer la spécificité du dépistage et à réduire les biopsies inutiles.

- Le processus d'obtention et de mesure de PCA3 dans l'urine a été considérablement simplifié, ce qui facilite un nombre croissant d'études sur son utilisation potentielle dans le dépistage du cancer de la prostate.
- On ne sait pas si l'utilisation du PCA3 contribuerait à réduire la surdéttection et surtraitement de la maladie indolente parce que son association avec des caractéristiques pronostiques défavorables est plus controversée. Des études complémentaires sur la relation entre PCA3 et les résultats spécifiques de la maladie à long terme contribueront à clarifier ces questions.

## **6 . PLACE DU TEST URINAIRE *PCA3* POUR LE DIAGNOSTIC DU CANCER DE LA PROSTATE :**

Le gène *PCA3* a été découvert en 1999 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.

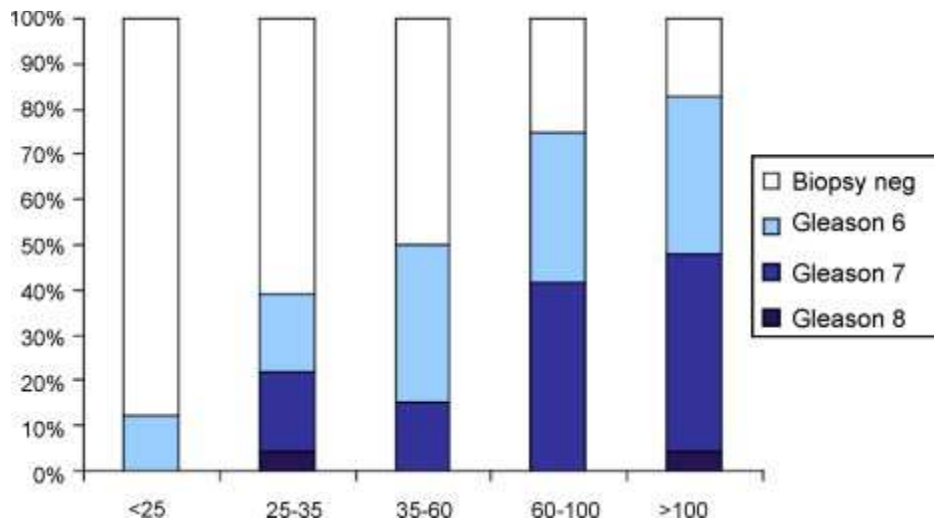
## **7. INTÉRÊT DU SCORE PCA3 EN CAS DE PREMIÈRE SÉRIE DE BIOPSIES 2016**

### **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 [2, 5, 6, 7, 10]. 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 .

Une étude multicentrique européenne s'adressant spécifiquement aux premières séries est en cours de réalisation. Les résultats préliminaires en septembre 2016 portant sur 1550 patients dont 630 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 2*). Aucun cancer de score de Gleason 7 n'est retrouvé dans le sous-groupe de patients ayant un score PCA3 <25 .

**Figure 2 : Distribution des résultats des biopsies prostatiques en fonction du score PCA3 chez 155 patients consultant pour première série de biopsies .**



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).

#### **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. Van Gils *et al.* n'ont pas retrouvé d'association significative entre un score de PCA3 élevé et les facteurs classiques histo-pronostiques (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). 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)

En analyse multivariée, le score PCA3 ressortait comme facteur prédictif indépendant du volume tumoral et du caractère indolent du cancer. 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. Le score PCA3 semble également être corrélé au score de Gleason biopsique et au caractère latent ou patent du cancer.

## **8.RAPPORT PSA LIBRE/TOTAL:**

Sur une série prospective de 326 patients de risque faible ou intermédiaire, Van As et al. ont montré que le risque de traitement différé à trois ans, était nul pour les patients ayant un rapport PSA libre/total supérieur à 18 %, associé à un PSA total inférieur à 6,4ng/ml (résultats médians de la série).

Sur 326 patients de risque faible ou intermédiaire sans grade 4 majoritaire et un nombre de biopsies positives inférieures à 30 %, le rapport PSA L/T était un facteur prédictif de traitement, avec une valeur seuil inférieure à 18 %.

Le gène PCA3 et le gène TMPRSS2 : ERG Fusion :

Au cours de la dernière décennie, un grand nombre de biomarqueurs ont été proposés pour le diagnostic du PCa, mais Très peu d'entre eux ont passé le processus de validation et atteint la pratique clinique.

L'histoire de La Sarcosine met parfaitement en évidence les pièges dans le domaine: après avoir été considérée comme le biomarqueur le plus prometteur, elle a été presque abandonnée parce que la communauté scientifique n'a pas pu reproduire les premiers résultats.

Depuis, des étapes de validation pour le développement de nouveaux biomarqueurs ont été proposées . La comparaison de l'expression tissulaire dans le cancer et dans le tissu normal, est l'une des étapes obligatoires.

Aujourd'hui, le gène PCA3 et le gène TMPRSS2: ERG Fusion sont les biomarqueurs les plus prometteurs . Leurs niveaux d'expression dans les tissus étaient décrits anecdotiquement dans PCa, et dans une certaine mesure infime et faible, dans les échantillons de BPH ou de NIP (néoplasie intra-épithéliale de la prostate).

Le PCA3 est corrélé au volume tumoral et au caractère indolent ou patent du cancer. Walsh et al ont montré qu'il était un facteur prédictif de cancer non significatif, indépendant du score de Gleason, du nombre de biopsies positives et de la densité du PSA. Associé à ces facteurs, il améliorerait la sélection de patients porteurs d'un cancer pouvant

relever d'une SA. Au-dessous d'un seuil de 25 %, 90% des malades sont bons à la SA. Au-dessous d'un seuil de 35%, 78 % des malades sont bons à la SA.

Robert G et Jannink S. ont réalisé une étude dont le but est de quantifier simultanément les niveaux d'expression de PCA3 et TMPRSS2:ERG dans un panneau d'échantillons d'HBP, de néoplasie intra-épithéliale de la prostate (NIP) et de CaP, pour fournir une base rationnelle pour la compréhension des résultats faux positifs et des résultats faux négatifs des tests urinaires.

Ils ont inclus 480 BPH, 32 NIP et 480 PCa. Les niveaux d'expression PCA3 ont augmenté progressivement de BPH à NIP (3 fois) et enfin à PCa (30 fois). Il y en avait un échantillon faux positif et sept échantillons faux négatifs. La fusion du gène TMPRSS2: ERG a été observée dans 6,3% des HBP, 15,6% des NIP et 80% des échantillons de PCa. L'utilisation de TMPRSS2: ERG dans les cas négatifs de PCA3, a permis le diagnostic de quatre des sept faux négatifs et a ajouté un faux-positif.

## **9. 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.



Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme et constitue la 5<sup>ème</sup> 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.

L'ARN du PCA3 fait partie de ces marqueurs en cours de développement. Cet ARN non codant est en effet surexprimé spécifiquement par les cellules cancéreuses du tissu prostatique. Sa mesure se fait dans les urines après un toucher rectal provoquant l'exfoliation des cellules prostatiques à analyser. Après le recueil des urines, l'ARN du PCA3 est sélectionné, amplifié et quantifié. Un score PCA3 est obtenu par le rapport avec la mesure de l'ARN du PSA urinaire. Plusieurs études ont suggéré que le test urinaire PCA3 pouvait constituer une aide à la décision de biopsies prostatiques chez des patients suspects d'être porteurs d'un cancer de la prostate.

L'objectif de cette étude était de vérifier les performances diagnostiques du test PCA3 en termes d'efficacité diagnostique, de bénéfice clinique, de réduction du nombre de biopsies ou de complications liées aux biopsies potentiellement évitables.

Le rapport de l'association américaine d'urologie de 2016, chez des 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 test urinaire PCA3 a été réalisé selon une technique d'amplification d'ARN (ProgenSA PCA3, Hologic Gen-Probe DTS404® Systems). Le score PCA3 médian était significativement plus élevé chez les patients avec biopsies positives : 53 vs 17 ( $p < 0.0001$ ). Le risque de biopsies positives augmentait significativement avec le score PCA3 (moins de 20% pour un score  $< 10$  ; plus de 80% pour un score  $> 100$ ). L'aire sous la courbe ROC (AUC) était de 0.81. Le

seuil de 35 habituellement retenu dans la littérature est effectivement apparu comme un bon compromis entre la sensibilité (70%) et la spécificité (80%), l'efficacité du test (proportion de patients bien classés) étant de 75%. Pour augmenter la sensibilité du test (réduire le nombre de cancers ignorés), l'abaissement du seuil à 20 aboutissait à une spécificité de 59% avec une efficacité maintenue à 74% (sensibilité pour ce seuil à 88%). En analyse multivariée, le score PCA3 était un prédicteur de la positivité des biopsies, significativement indépendant des autres prédicteurs testés qu'étaient l'âge, le résultat du toucher rectal (suspect ou non), le volume prostatique, l'éventuel antécédent de biopsies antérieures négatives et la concentration sérique de PSA. L'addition du score PCA3 à un modèle de base comprenant ces prédicteurs entraînait une augmentation significative de l'AUC de 0.70 à 0.80 ( $p < 0.0001$ ). Une analyse par courbe de décision (DCA : decision curve analysis) a confirmé l'augmentation du bénéfice clinique du modèle comprenant le score PCA3.

Lorsqu'on analysait les facteurs histopronostiques obtenus chez les patients de la méta-analyse de Stanney avec biopsies positives, le score PCA3 médian n'était pas significativement différent entre les tumeurs de Gleason 6 et les tumeurs de Gleason  $\geq 7$ . Par contre, le score PCA3 médian était plus élevé pour les tumeurs dont l'extension locale était plus importante, évaluée par la proportion de carottes envahies  $\geq 33\%$ , la proportion de tissu prostatique envahi  $\geq 10\%$  ou encore le franchissement capsulaire.

Enfin, si l'on avait utilisé préalablement aux biopsies le test urinaire PCA3 avec un seuil de décision de biopsies à 20, on aurait évité 35% des biopsies (1000/2860) tout en n'ignorant que 12% des cancers (12/140). Parmi ces cancers potentiellement non diagnostiqués, seuls 4 étaient de score de Gleason  $\geq 7$ .

Dans notre étude, le test urinaire PCA3 constitue effectivement 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.



## RESUMÉ

**Titre:** Interet du marqueur pca3 dans le diagnostic et pronostic du cancer de la prostate

**Auteur:** BOULID Mehdi

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

Cette revue de littérature récente nous a permis d'élucider et de mettre en exèrgue les apports divers du PCA3, avant et après biopsie, dans la prédiction du cancer indolent à surveiller et du cancer agressif à opérer.

En effet, dans une zone grise de PSA, entre 4 et 10ng/ml où il y'a 30% des cancers et 70% d'H.B.P. et prostatites chroniques. Le role du PCA3 est d'éviter un nombre important de biopsies abusives inutiles et de bien cibler les malades chez qui il faut s'acharner, par une 2ème et 3ème série de biopsies à la recherche du cancer.

Le PCA3 est aussi un outil statistiquement valable avec une bonne sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur predictive négative pour sélectionner les vrai cancers indolents relevant de la surveillance active, par rapport aux faux cancers indolents qui ont tous les critères d'Epstein mais qu'il faut opérer car leur histologie réelle, leur volume tumoral, leur Gleason sont en réalité agressifs sur la pièce de prostatectomie, et relèvent plutôt d'un traitement actif immédiat, pour ne pas laisser échapper la vraie fenêtre de curabilité d'un cancer localisé; évitant d'attendre plus de trois ans et de l'opérer dans un stade localement avancé.

## **ABSTRACT**

**Title :** Interest of the pca3 marker in the diagnosis and prognosis of prostate cancer

**Author :** BOULID Mehdi

**Key words :** Prostate Cancer - PCA3 - Diagnosis - Prognosis

This recent review of literature has allowed us to elucidate the various contributions of PCA3, before and after biopsy, in the prediction of the indolent cancer to be monitored and of the aggressive cancer to operate.

Indeed, in a gray area of PSA, between 4 and 10 ng / ml where there are 30% of cancers and 70% of H.B.P. And chronic prostatitis. The role of the PCA3 is to avoid a large number of unnecessary abusive biopsies and to target the patients who have to be persecuted, by a 2nd and 3rd series of biopsies in search of cancer.

PCA3 is also a statistically valid tool with good sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for selecting true indolent cancers under active surveillance, in comparison with the false indolent cancers which have all the criteria of Epstein but that must be operated because their real histology, their tumor volume, their Gleason are actually aggressive on the prostatectomy piece, and are rather a matter of immediate active treatment, so as not to let the true window of curability of a localized cancer escape; avoiding waiting for more than three years and operating in a locally advanced stage.

## ملخص

**العنوان:** دور PCA3 في تشخيص ومآل الورم الخبيث للبروستاتا

**الكاتب:** بوليد المهدي

**الكلمات الأساسية:** PCA3، ورم خبيث، البروستاتا، تشخيص، مآل .

يسمح هذا الاستعراض الادبي الحديث معنا لتوضيح وتبسيط الضوء على الإسهامات المختلفة للـPCA3، قبل وبعد الخزعة، في التنبؤ بالسرطان المتراخي و السرطان العدوانى الذي يستوجب الجراحة.

في الواقع، في منطقة رمادية من PSA، بين 4 و 10 نانوغرام/ مل حيث يوجد 30% من السرطانات و 70% تضخم البروستاتا الحميد والتهاب البروستات المزمن. دور PCA3 هو تجنب عدد كبير من الخزعات غير الضرورية و الفاسدة لاستهداف المرضى الذين يجب أن نتبع من خلال سلسلة ثانية و ثالثة من الخزعات بحثا عن السرطان .

PCA3 هو أيضا أداة صالحة إحصائيا مع حساسية و خصوصية جيدة، بقيمة تنبؤية ايجابية وقيمة تنبؤية سلبية لاختيار السرطان المتراخي الصحيح الذي يستوجب المراقبة النشطة، بالمقارنة مع السرطانات الكاذبة التي لديها كل معايير 'ابشطين' لآكن تستوجب الجراحة لان الانسجة الفعلية، حجم الورم، و نقطة غليسون في الواقع عذوانيين على عينة استئصال البروستاتا، وتستوجب علاجا فعال فوري لكي لا تفوت النافذة الحقيقية لقابلية الشفاء من السرطان الموضعي. تجنبنا الانتظار أكثر من ثلاث سنوات و جراحته في مرحلة متقدمة محليا.



1. Grosclaude P, Velten M, Daubisse-Marliac L, Binder Foucard F, Belot A, Delafosse P, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 - Tumeurs solides. [[http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=11619](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11619)]. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire. 2013:70-4.
2. Howlader N, Noor AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations) . 2012.
3. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *Eur J Cancer*. 2010 Nov;46(17):3040-2.
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403.
5. Emami N, Diamandis EP. New insights into the functional mechanisms and clinical applications of the kallikrein-related peptidase family. *Mol Oncol*. 2007 Dec;1(3):269-87.
6. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer*. 2008 Apr;8(4):268-78.
7. Kulasingam V, Diamandis EP. Strategies for discovering novel cancer biomarkers through utilization of emerging technologies. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008 Oct;5(10):588-99.
8. Benchikh El Fegoun A, Villers A, Moreau J-L, Richaud P, Rebillard X, Beuzeboc P. PSA et suivi après traitement du cancer de la prostate. *Prog Urol*. 2008;18:137-44.
9. Ploussard G, Meria P, Desgrandchamps F, Hennequin C, Culine S, Mongiat-Artus P. Dépistage ou diagnostic précoce du cancer de la prostate ? *La lettre du cancérologue*. 2014 Jun;23(6):219-22.
10. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009 Mar, 26;360(13):1310-9.
11. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009, Mar 26;360(13):1320-8.
12. Rocco B, Grasso A, Sosnowski R, Dell'orto PG, Albo G, Castle E, et al. PSA mass screening: is there enough evidence? *Cent European J Urol*. 65(1):4-6.

13. Dalat A. Dosage de PSA: il faut mieux distribuer les prescriptions [[http://anamacap.free.fr/ documents/ syntheses/mieux-prescrire-les-PSA.pdf](http://anamacap.free.fr/documents/syntheses/mieux-prescrire-les-PSA.pdf)]. Le quotidien du médecin. 2011 feb 10.
14. Soulié M, Beuzeboc P, Eschwege P, Gaschinard N, Grosclaude P, Hennequin C. Cancer de la prostate. Prog Urol. 2007;17:1159-230.
15. Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F. Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. Prog Urol. 2010;20:217-51.
16. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $< \text{or} = 4.0$  ng per milliliter. N Engl J Med. 2004 May 27;350(22):2239-46.
17. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA. 1997 May 14;277(18):1452-5.
18. Barry MJ. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. N Engl J Med. 2001 May 3;344(18):1373-7.
19. Okonkwo QL, Draisma G, der Kinderen A, Brown ML, de Koning HJ. Breast cancer screening policies in developing countries: a cost-effectiveness analysis for India. J Natl Cancer Inst. 2008 Sep 17;100(18):1290-300.
20. Eggener SE, Yossepowitch O, Roehl KA, Loeb S, Yu X, Catalona WJ. Relationship of prostate-specific antigen velocity to histologic findings in a prostate cancer screening program. Urology. 2008 Jun;71(6):1016-9.
21. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer : a critical analysis of the literature. Eur Urol. 2007;52:1309-22.
22. Bruyère F, Malavaud S, Bertrand P, Decock A, Cariou G, Doublet J-D, et al. Probiostate: A multicentric, prospective analysis of infectious complications after prostate biopsy. The Journal of Urology. 2014;14:1-17.
23. Mignard JP. Comité d'évaluation en collaboration avec le Comité d'infectiologie. Gestion préopératoire du risque infectieux. Prog Urol. 2004:1049-91.
24. Briffaux R, Coloby P, Bruyere F, Ouaki F, Pires C, Dore B, et al. One preoperative dose randomized against 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. BJU Int. 2009 Apr;103(8):1069-73.

25. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, Morelli G, De Maria M, Manassero F, et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology*. 2007 Sep;70(3):501-5.
26. Villers A, Mouton D, Rébillard X, Chautard D, Ruffion A, Staerman F, et al. Conditions de réalisation et schéma de ponctions lors d'une première série de biopsies prostatiques. *Prog Urol*. 2004;14:1-11.
27. Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 2000 Jul;164(1):76-80.
28. Bruyere F, Sotto A, Escaravage L, Cariou G, Mignard JP, Coloby P, et al. Recommandations de bonnes pratiques cliniques: l'antibioprophylaxie en chirurgie urologique, par le Comité d'infectiologie de l'association française d'urologie (CIAFU) *Prog Urol*. 2010 Feb;20(2):101-8.
29. Hergan L, Kashefi C, Parsons JK. Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *Urology*. 2007 Mar; 69(3):520-5.
30. Tiong HY, Liew LC, Samuel M, Consigliere D, Esuvaranathan K. A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2007;10(2):127-36.
31. Ouzzane A, Coloby P, Mignard JP, Allegre JP, Soulie M, Rebillard X, et al. Recommandations pour la bonne pratique des biopsies prostatiques. *Prog Urol*. 2011 Jan;21(1):18-28.
32. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):820-34.
33. Scattoni V, Roscigno M, Freschi M, Briganti A, Fantini GV, Bertini R, et al. Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies. *Urology*. 2005 Nov;66(5):1043-7.
34. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol*. 2011 Nov;186(5):1830-4.
35. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ*. 2012;344:d7894.

36. Davin J-L. Principes de la classification TNM des tumeurs genito-urinaires. *Prog Urol*. 2007;17:1024-5.
37. Vlaeminck-Guillem V. Intérêt actuel du test urinaire PCA3. *Spectra biologie*. 2010(182):40-3.
38. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res*. 1999 Dec 1;59(23):5975-9.
39. Ploussard G, De La Taille A. Test urinaire PCA3 en pratique clinique. *Prog Urol*. 2009;19(3):F86-F90.
40. Ferreira LB, Palumbo A, de Mello KD, Sternberg C, Caetano MS, de Oliveira FL, et al. PCA3 noncoding RNA is involved in the control of prostate-cancer cell survival and modulates androgen receptor signaling. *BMC Cancer*. 2012;12:507.
41. Hill CS. Gen-Probe Transcription-Mediated Amplification: System Principles. Tech Bulletin No: L137/01/96, of Gen-Probe, Inc. 1996.
42. Ancelle T. Statistique Epidémiologie. Chapitre 21: performances d'une technique. Maloine ed; 2011. p. 245-59.
43. Calmant P, Depiereux E, Vinck G, De Hertogh B. Etudes épidémiologiques. 2008.
44. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*. 2003 Jul;44(1):8-15.
45. Vlaeminck-Guillem V. Le test urinaire PCA3 : quelles perspectives ? *Médecine Nucléaire*. 2014;38:1-10.
46. Cao DL, Ye DW, Zhang HL, Zhu Y, Wang YX, Yao XD. A multiplex model of combining gene-based, protein-based, and metabolite-based with positive and negative markers in urine for the early diagnosis of prostate cancer. *Prostate*. 2011 May 15;71(7):700-10.
47. Aubin SM, Reid J, Sarno MJ, Blase A, Aussie J, Rittenhouse H, et al. PCA3 molecular urine test for predicting repeat prostate biopsy outcome in populations at risk: validation in the placebo arm of the dutasteride REDUCE trial. *J Urol*. 2010 Nov;184(5):1947-52.
48. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*. 2008 Apr;179(4):1587-92.

49. 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*. 2008 Nov;54(5):1081-8.
50. Ploussard G, Haese A, Van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. The prostate cancer gene 3 (PCA3) urine test in men with previous negative biopsies: does free-to-total prostate-specific antigen ratio influence the performance of the PCA3 score in predicting positive biopsies? *BJU Int*. 2010 Oct;106(8):1143-7.
51. Wang R, Chinnaiyan AM, Dunn RL, Wojno KJ, Wei JT. Rational approach to implementation of prostate cancer antigen 3 into clinical care. *Cancer*. 2009 Sep 1;115(17):3879-86.
52. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S, Samson D, Aronson N. Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):389-98.
53. Auprich M, Bjartell A, Chun FK, de la Taille A, Freedland SJ, Haese A, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol*. 2010 Nov;60(5):1045-54.
54. Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, Andre J, Devonec M, Paparel P. Urinary prostate cancer 3 test: toward the age of reason? *Urology*. 2010 Feb;75(2):447-53.
55. 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*. 2011, Jun;185(6):2119-25.
56. 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*. 2007, Mar;69(3):532-5.
57. Marks LS, Bostwick DG. Prostate Cancer Specificity of PCA3 Gene Testing: Examples from Clinical Practice. *Rev Urol*. 2008 Summer;10(3):175-81.
58. Vlaeminck-Guillem V, Bandel M, Cottancin M, Rodriguez-Lafrasse C, Bohbot JM, Sednaoui P. Chronic prostatitis does not influence urinary PCA3 score. *Prostate*. 2012, Apr;72(5):549-54.
59. Aubin SM, Reid J, Sarno MJ, 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 Aug;78(2):380-5.
60. van Gils MP, Hessels D, Peelen WP, Vergunst H, Mulders PF, Schalken JA. Preliminary evaluation of the effect of dutasteride on PCA3 in post-DRE urine sediments: a randomized, open-label, parallel-group pilot study. *Prostate*. 2009 Nov 1;69(15):1624-34.

61. Larre S, Ronsin C, Irani J. Immediate impact of ultrasound-guided prostate biopsies on PCA3 score. *Eur Urol*. 2010 Jun;57(6):1121-2.
62. Klatte T, Waldert M, de Martino M, Schatzl G, Mannhalter C, Remzi M. Age-specific PCA3 score reference values for diagnosis of prostate cancer. *World J Urol*. 2012, Jun;30(3):405-10.
63. Lin DW, Newcomb LF, Brown EC, Brooks JD, Carroll PR, Feng Z, et al. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Clin Cancer Res*. 2013 May 19(9):2442-50.
64. Morote J, Rigau M, Garcia M, Mir C, Ballesteros C, Planas J, et al. Behavior of the PCA3 gene in the urine of men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *World J Urol*. 2010 Dec;28(6):677-80.
65. Adam A. Use of a combination of variables along with the PCA3 assay in better defining the "low risk" patient: a message from Pretoria to Kyoto. *Int J Urol*. 2011, Oct;18(10):7, 36.
66. Ferro M, Bruzzese D, Perdon S, Mazzarella C, Marino A, Sorrentino A, et al. Predicting prostate biopsy outcome: prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) are useful biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2012 Aug 16;413(15-16):1274-8.
67. Hansen J, Auprich M, Ahyai SA, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, et al. Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):201-9.
68. 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(9):17767-80.
69. Bollito E, De Luca S, Cicilano M, Passera R, Grande S, Maccagnano C, et al. Prostate cancer gene 3 urine assay cutoff in diagnosis of prostate cancer: a validation study on an Italian patient population undergoing first and repeat biopsy. *Anal Quant Cytol Histol*. 2012, Apr;34(2):96-104.

## *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 وشرعي في جاعلا صحة 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 .

## دور PCA3 في تشخيص ومآل الورم الخبيث للبروستاتا أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

السيد : بوليد مهدي

المزداد في 06 يونيو 1991 بالقنيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: PCA3، ورم خبيث، البروستاتا، تشخيص ، مآل .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: خالد الخدير

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: عبد اللطيف جنان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: توفيق دبلالي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: حسن صفات

أستاذ في الأورام والعلاج بالأشعة

السيد: خالد حدادي

أستاذ في الأورام والعلاج بالأشعة

السيدة: نجاة لمعلمي

أستاذة في التشريح الدقيق