



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2017

Thèse N° 126

Place du test de PCA3 urinaire dans le diagnostic du cancer de la prostate

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/07/2017

PAR

Mlle. **Hajar BALLYOUT**

Née Le 23 AOUT 1989 à Ouarzazat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Prostate -Cancer-Dépistage-Diagnostic-PCA3

JURY

Mr. D.TOUITI	Professeur d'Urologie	PRESIDENT
Mr. O.GHOUNDALE	Professeur agrégé d'Urologie	RAPPORTEUR
Mr. H.QACIF	Professeur agrégé de Médecine interne	} JUGES
Mr. A.BOUKHIRA	Professeur de Biochimie et Toxicologie	



رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي
تَبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ



الأحقاف: 15





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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE
DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato-orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHABAA Laila	Biochimie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	SARF Ismail	Urologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie

ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- ptisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- ptisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale

CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	RAFIK Redda	Neurologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale

ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- patologique
EL HARRECH Youness	Urologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELOATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



DÉDICACES

Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et ma reconnaissance et de dédier cette thèse



Je dédie cette thèse ... 



*«Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très
Miséricordieux»*

Je dédie cette Thèse ...

A la mémoire de notre cher Professeur Fikry

A la mémoire de tous nos collègues qui nous ont quittés cette année

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

A MES TRÈS CHÈRES PARENTS,

*Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère
reconnaissance envers les deux personnes les plus chères à mon cœur ! Vos
prières et vos sacrifices m'ont comblée tout au long de mon existence.*

*Maman : Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer
le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. la plus forte et courageuse
des mamans tu m'avais toujours appris ce que c'est le vrai sens du mot se
surpasser et dépasser toutes les difficultés.*

*Papa : Tendré, généreux et discret, tes conseils ont toujours guidé mes pas vers
la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont
pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.*

*Vous avez rempli votre devoir envers vos enfants, vous nous avez mis dans le
droit chemin. Vous nous avez appris la simplicité, la politesse, le respect des
autres et l'honnêteté. Vous nous avez offert les plus belles chances dans la vie
dont celle d'étudier, Nous sommes fiers de vous. Recevez à votre tour le
témoignage de notre respect et de notre reconnaissance infinies.*

*Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité, et vous
garde longtemps parmi nous. Je vous aime*



A MA CHÈRE NAJATE,

prunelle de mes yeux, tu as fait preuve de patience, de générosité et de beaucoup de compréhension. Que ce travail puisse être un motif de satisfaction pour les sacrifices auxquels tu as consentis pour moi. Je t'aime et je te remercie énormément.

A MES TRÈS CHÈRES FRÈRES ET SŒURS :

RACHID le généreux, AICHA la douce au cœur si grand, SAIDA l'amie et la collègue, FATIMA la tendre.

Je ne cesserai de porter beaucoup d'amour et de respect pour vous. Je tiens à vous remercier pour votre soutien et l'amour que vous m'avez apporté. Que mon amour soit à la hauteur du votre.

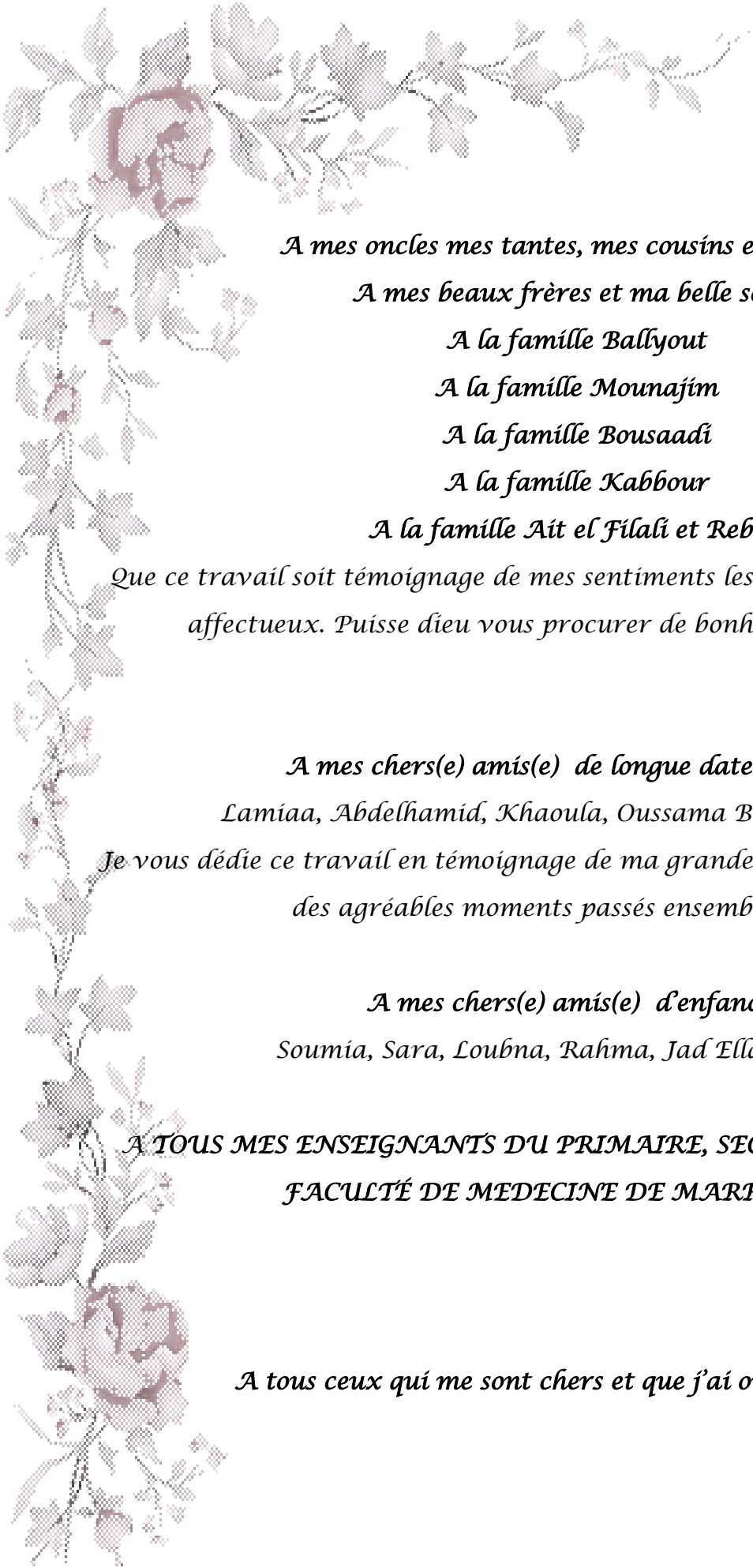
Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde. Je vous aime.

A mes Nièces AJA et LOUJAYNE et mon neveu LOUAY

Dieu seul sait à quel point je vous aime. J'espère que ma thèse sera pour vous source de fierté. Puisse Dieu vous préserver du mal et vous procurer santé, bonheur, et une vie réussie.

A ma très chère amie et sœur Meryem :

Merci d'avoir été toujours là, d'avoir fait preuve d'un soutien sans faille dans mes moments de joie et surtout les plus difficiles, eh tu sais quoi ? Les jours ne sont beaux que par leurs lendemains. Je t'aime



A mes oncles mes tantes, mes cousins et cousines

A mes beaux frères et ma belle sœur

A la famille Ballyou

A la famille Mounajim

A la famille Bousaadi

A la famille Kabbour

A la famille Ait el Filali et Rebibi

Que ce travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse dieu vous procurer de bonheur et prospérité.

A mes chers(e) amis(e) de longue date :

Lamiaa, Abdelhamid, Khaoula, Oussama Barchah, Khalil

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et en souvenir des agréables moments passés ensemble. Merci

A mes chers(e) amis(e) d'enfance :

Soumia, Sara, Loubna, Rahma, Jad Ellah, Yacine

A TOUS MES ENSEIGNANTS DU PRIMAIRE, SECONDAIRE ET DE LA FACULTÉ DE MEDECINE DE MARRAKECH.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer...



REMERCIEMENTS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DRISS.TOUITI

*Professeur et chef de pôle de chirurgie générale à l'Hôpital Militaire Avicenne
de Marrakech*

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence
de notre jury.*

*Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre
gentillesse et votre sympathie. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail
nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons*

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMAR GHOUNDALE

Professeur Agrégé en Urologie du Val de Grâce, Paris

Chef de service d'Urologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

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

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons
trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute
circonstance.*

*Votre compétence, votre simplicité, votre modestie ne laissent personne
insensible.*

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

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE:

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOHAMMED ZVANI

*Professeur de Médecine Interne Chef du service de Médecine Interne à l'Hôpital
Militaire Avicenne*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant
de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde
gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous
avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande
estime et de notre sincère reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE:

MONSIEUR LE PROFESSEUR HASSAN QACIF

*Professeur de Médecine interne Service de Médecine Interne à l'Hôpital
Militaire Avicenne*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail. Nous avons
toujours admiré votre ardeur dans le travail, votre compétence, votre droiture,
ainsi que votre gentillesse.*

*Veuillez trouver ici, Cher Maître, le témoignage de notre profonde
reconnaissance et notre grand respect*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ABDERRAHMAN BOUKHIRA

*Professeur de Biochimie et Toxicologie Service de toxicologie à l'Hôpital
Militaire Avicenne*

*Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité ; nous en avons été très touchés.
Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
juger notre travail. C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et
respect*

*Veillez trouver ici, Cher Maître, le témoignage de notre profonde
reconnaissance et gratitude*

JE REMERCIE ÉGALEMENT ...

MONSIEUR LE PROFESSEUR YOUNES EL JAHIRI

Professeur de Biologie et chef du laboratoire BioCentre

Nous vous sommes reconnaissants de l'aide apportée tout au long de ce travail.

Nous avons été impressionnés par votre simplicité, gentillesse

*Et Vous nous avez toujours réservé un accueil bienveillant en toutes
circonstances.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et
l'expression de nos sentiments les plus distingués.*



ABRÉVIATIONS

AFSSAPS	:	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AFU	:	Association Française d'Urologie
ARN	:	Acide Ribonucléique
ASAP	:	Atypical Small Acinar Proliferation,
ATCD	:	Antécédent
AUC	:	Area Under Curve (aire sous la courbe)
CaP	:	Cancer de la Prostate
DCA	:	Decision Curve Analysis (courbe de décision)
DD3	:	Differential Display code 3
EPCA	:	L'early prostate cancer antigen
ERG	:	ETS-related gene
ERSPC	:	European randomized study of screening for prostate cancer
FISH	:	Fluorescence In Situ Hybridization
FN	:	Faux Négatif
FP	:	Faux Positif
GSTP1	:	glutathione S-transferase P1
HBP	:	Hypertrophie Bénigne de la prostate
HGPIN	:	High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia
HK2	:	human kallikrein-related peptidase 2
HPA	:	Hybridization Protection Assay
INSEE	:	Institut National de la Statistique
IRM	:	Imagerie par Résonance Magnétique
KLK3	:	Kallikrein-Related Peptidase 3
LDCR	:	limite de détection de cancer résiduel
NASBA	:	Nucleic Acid Sequence-Based Amplification
PBP	:	Ponction Biopsie Prostatique
PCA3	:	Prostate Cancer Gene 3
PCPT	:	Prostate Cancer Prevention Trial
PHI	:	Prostate Health Index
PIN	:	Prostatic Intraepithelial Neoplasia
PLCO	:	Prostate,Lung, Colorectal and Ovarian Cancer
PSA	:	Méthode d'Ajustement par Randomisation
RAM	:	Méthode d'Ajustement par Randomisation
PSA	:	Prostate Specific Antigen
RAM	:	Méthode d'Ajustement par Randomisation
ROC	:	Receive Operating Characteristics
RT-PCR	:	Reverse Transcriptase – Polymerase Chain
Se	:	Sensibilité
Sp	:	Spécificité
TCS	:	Target Capture System
TMA	:	Transcription Mediated Amplification
TMPRSS2	:	transmembrane protease, serine 2

TNM : Tumor, Node, Metastasis
TR : Toucher rectal
uPA : L'activation du plasminogène urokinase
VN : Vrai Négatif
VPN : Vrai Positif
VPP : Valeur Prédictive Positive



INTRODUCTION	1
RAPPELS	5
I. Le cancer de la prostate.....	6
1. Introduction.....	6
2. Aspects génétiques.....	6
3. Incidence.....	7
4. La prévalence.....	10
5. La Mortalité.....	10
6. Dépistage – diagnostic individuel précoce.....	12
II. Techniques traditionnelles dans le diagnostic du cancer de la prostate.....	17
1. le PSA.....	17
2. Les formes dérivées du PSA.....	24
III. PONCTION BIOPSIE DE LA PROSTATE.....	29
1. Recommandations de l’AFU.....	30
2. Réalisation des biopsies de prostate.....	30
3. Biopsies ciblées.....	33
4. Complications liées aux biopsies de prostate.....	34
5. classification.....	35
6. Facteurs pronostiques.....	39
7. Place de l’IRM dans la biopsie prostatique.....	39
IV. Les nouveaux marqueurs biologiques dans cancer de la prostate.....	41
1. Le Marqueur PCA3 : du gène au test urinaire.....	41
2. Autres Marqueurs biologiques émergents.....	49
PATIENTS ET METHODES	57
I. TYPE DE L’ETUDE.....	58
II. Période de l’étude.....	58
III. Critères d’inclusion.....	58
IV. Critères d’exclusion.....	58
V. Limites de l’étude.....	58
VI. Déroulement de l’étude.....	59
1. Etape clinique et para-clinique.....	59
2. Etape biologique : le PCA3 urinaire.....	60
VII. Recueil des données.....	65
VIII. Analyse des résultats.....	66
RESULTATS	68
I. Epidémiologie et données communes.....	69
1. Répartition selon l’âge des patients.....	69
2. Les antécédents des patients.....	70
3. niveau socio-économique.....	71
II. Données cliniques.....	72

1. Signes Révélateurs.....	72
2. les données du toucher rectal.....	72
III. Les Données paracliniques.....	73
1. données biologiques.....	73
2. les données de l'échographie.....	76
IV. Les données de la biopsie prostatique.....	77
1. résultats des biopsies antérieures.....	77
2. données de la deuxième série de biopsie.....	78
V. traitement.....	81
VI. résultats de l'évolution.....	81
1. Contrôle de PSA dans 6 mois.....	81
2. Résultats de la troisième série de biopsie.....	82
VII. Performances diagnostiques du test urinaire PCA3.....	83
1. Corrélacion entre poids de la prostate et le score PCA3 et PSA.....	83
2. Corrélacion entre biopsies positives et score PCA3.....	84
3. Répartition du score urinaire PCA3 en fonction du résultat des biopsies Prostatiques.....	84
4. Proportion de biopsies négatives et positives selon les seuils du PCA3 urinaire.....	85
5. Corrélacion entre le score PCA3 et score de Gleason.....	86
6. mesures des paramètres et Courbe ROC.....	86
DISCUSSION.....	88
I. Profil épidémiologique.....	89
II. Résultats des biopsies.....	91
1. Caractéristiques générales.....	91
2. Score de Gleason et facteurs histopronostiques.....	93
III. Expression tissulaire de PCA3.....	94
1. L'expression dans le tissu prostatique cancéreux.....	94
2. L'expression dans le tissu prostatique non cancéreux.....	94
3. L'expression de PCA3 dans les lésions préneoplasiques.....	95
4. L'expression de PCA3 dans d'autres cancers.....	95
IV. Caractère informatif du gène PCA3.....	95
1. Recherche tissulaire.....	95
2. Recherche plasmatique.....	96
3. Recherche dans l'éjaculat et dans les urines.....	96
4. Particularité du test PCA3 urinaire.....	97
V. Mesure de l'expression de PCA3 à visée diagnostique.....	98
1. Technique.....	98
2. traitement de l'ARN.....	98
3. les différents types de Tests.....	99
4. Informativité du test.....	106
VI. Evaluer la valeur diagnostique du PCA3.....	108
1. test urinaire PCA3 chez des patients tout-venant candidats à des biopsies prostatiques.....	108

2. Évaluation du score PCA3 chez les patients ayant une première série de biopsies négatives.....	111
VII. Performances diagnostiques du test PCA3.....	112
1. Corrélation entre paramètres mesurés du test PCA3 urinaire et positivité de biopsies.....	113
2. Comparaison de performances PCA et PSA.....	113
3. Seuil de score PCA3.....	114
4. Sélection des patients.....	115
5. PCA3 et morbidités des biopsies prostatiques.....	115
6. corrélation PCA3 urinaire avec le volume, et ou l'agressivité tumorale.....	116
VIII. Variation du PCA3 urinaire après biopsie de prostate transrectale échoguidée.....	117
IX. PCA3 urinaire et pronostic.....	119
1. Test PCA 3 et critères histopronostiques des biopsies.....	119
2. test PCA3 et cancer indolent.....	121
X. PCA3 et surveillance.....	121
XI. Rôle de l'inflammation prostatique, et l'élévation du Score de PCA3 urinaire dans la prédiction du Cancer de la prostate.....	122
1. L'inflammation et carcinogenèse prostatique.....	122
2. L'inflammation et le taux de PCA3 à des niveaux très élevés.....	126
XII. PCA3 urinaire et autres marqueurs biologiques.....	128
1. PCA3 et Gène de fusion TMPRSS2:ERG.....	128
2. PCA3 et index PHI.....	131
XIII. Impact médico-économique de l'utilisation du test PCA3.....	131
CONCLUSION.....	134
ANNEXES.....	137
RÉSUMÉS.....	141
BIBLIOGRAPHIE.....	148

A decorative rectangular frame with intricate, symmetrical scrollwork and floral patterns in shades of green and grey. The frame encloses a central grey rectangular area with a subtle, embossed texture. The word "INTRODUCTION" is centered within this area in a bold, black, serif font.

INTRODUCTION

Le dépistage du cancer de la prostate repose sur le toucher rectal et le dosage sérique du PSA qui, depuis son introduction il y a 30 ans s'est imposé comme l'outil indispensable pour assurer un diagnostic précoce et le suivi des patients pris en charge pour un cancer de la prostate, conduisant à une réduction de la mortalité. [1,26]

En complément du toucher rectal, c'est son augmentation qui entraîne l'orientation du patient vers la consultation d'urologie et aboutit ou non, selon les recommandations des sociétés savantes et les habitudes du praticien, à la réalisation de biopsies prostatiques.

L'analyse histologique des biopsies permet la reconnaissance d'une tumeur maligne et participe, par la détermination de facteurs histopronostiques (score de Gleason, proportion de carottes envahies..), au choix de la meilleure stratégie thérapeutique.

Les 30 années d'utilisation du dosage du PSA ont largement permis d'identifier ses limites [2]. Il s'agit essentiellement des conséquences directes de son défaut de spécificité [3], si son élévation dans le sang est facilitée par les anomalies architecturales du tissu prostatique du fait de la dégénérescence carcinomateuse, elle peut également survenir dans des pathologies prostatiques bénignes comme les prostatites ou l'hypertrophie bénigne de la prostate. Il en résulte une orientation excessive de patients vers des biopsies prostatiques qui se révéleront finalement dépourvues de cancer dans au moins 30 % des cas [4].

Ce manque de spécificité, et la perte consécutive en termes de bénéfice médico-économique, est probablement à l'origine de l'échec, ou en tout cas des difficultés à la généralisation du dosage sérique du PSA en tant qu'outil de dépistage de masse [5,18] Le défaut de spécificité du PSA ne se pose pas seulement sous la forme d'un excès de faux positifs. Il intervient aussi dans les difficultés rencontrées à séparer les cancers indolents (peu évolutifs et ne mettant pas enjeu le pronostic vital du patient) et les cancers agressifs, significatifs, qui

nécessitent un traitement radical pour offrir un espoir de survie aux patients. Les cancers indolents représenteraient ainsi jusqu'à 30 % des cancers diagnostiqués par les biopsies. Leur surdiagnostic du fait d'une élévation non sélective du PSA induit un sur-traitement préjudiciable pour le patient en termes de morbidité iatrogène des traitements radicaux [6] ou même, plus prosaïquement, de stress lorsque le patient se trouve soumis à un protocole de surveillance active.

Plusieurs équipes ont proposé des dosages dérivés du PSA comme celui de la forme libre (et son rapport avec la valeur totale du PSA), la densité de PSA (son rapport par le volume prostatique) ou encore son temps de doublement [7]. Mais ces dérivés du PSA n'ont pas bénéficié de recommandations pratiques en l'absence de reconnaissance nette d'un bénéfice clinique.

Et donc l'apport diagnostique du PSA a été considérable jusqu'à la fin du siècle dernier, permettant la détection des cancers de la prostate à des stades encore localisés. Cependant, en raison d'une valeur prédictive faible du PSA, jusqu'à trois-quarts des patients avec un PSA compris dans la zone grise entre 4 et 10 ng/ml auront des biopsies prostatiques négatives.

De nouveaux marqueurs diagnostiques ont été recherchés qui pourraient, sinon remplacer, au moins compléter le dosage sérique du PSA, constituent de ce fait l'objectif poursuivi par de nombreuses équipes de recherche clinique et fondamentale ces dernières années afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité du dépistage. Cet objectif vise essentiellement à diminuer le recours aux biopsies prostatiques par l'identification d'un biomarqueur à forte valeur prédictive négative (risque faible de passer à côté d'un cancer de la prostate significatif si le marqueur est négatif).

Le gène PCA3 a été isolé en 1999 grâce à son expression différentielle dans le tissu prostatique cancéreux et non cancéreux, et des méthodes de mesure quantitative des copies d'ARNm du gène ont été développées.

Plusieurs études cliniques ont démontré la reproductibilité et la faisabilité d'une méthode de détection urinaire de l'expression du gène PCA3, cette méthode a fait l'objet de sa première publication dans le cadre de son utilisation diagnostique par l'équipe hollandaise de J. Schalken en 2003 [8]. En 10 ans, des certitudes ont été obtenues quant à l'intérêt diagnostique du test PCA3 même si certains points restent encore indéterminés, en particulier sur les indications de son utilisation optimale et son apport pour la classification pronostique des patients identifiés comme étant porteurs d'un cancer de la prostate. Une des questions non résolues est aussi de déterminer la place du test PCA3 par rapport aux autres marqueurs en cours de développement pour le diagnostic du cancer de la prostate, dont deux font particulièrement l'objet de publications : les gènes de fusion et l'index PHI.

L'objectif de notre travail est de faire le point sur les données actuelles concernant l'utilisation du test urinaire PCA3 en pratique clinique, par son impact diagnostique et pronostique.



I. Le cancer de la prostate

1. Introduction :

Le cancer de la prostate (CaP) est le premier cancer chez l'homme après 50 ans. Le nombre de cas incidents ne cesse de croître : l'augmentation a été de 66 % entre 2000 et 2008 (données INSEE 2010, tableau 1). Ce cancer est découvert dans 70 à 80 % des cas à un stade localisé ou localement avancé. L'augmentation du dépistage « sauvage » du cancer de la prostate par l'utilisation de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) est certainement la raison à la fois de l'augmentation de l'incidence, mais aussi de la découverte à des stades très précoces de cancers indolents.

Tableau I : Données INSEE janvier 2010 : incidence du cancer de la prostate

1980	1990	2000	2008	2008
Nombre de cas incidents 10 756	18979	39636	65863	Décès 9931

2. Aspects génétiques :

Il existe deux types de prédisposition génétique au CaP : l'hérédité monogénique, rare (5 % des cas), et l'hérédité polygénique, prédominante (95 % des cas).

L'hérédité monogénique répond à des critères établis de longue date, devant être recherchés systématiquement à l'interrogatoire : nombre de cas de CaP ou du sein dans la famille, leur répartition dans une branche familiale et leur âge de survenue (Tableau 2).

Tableau II : Critères des formes héréditaires du cancer de la prostate.

Trois cas de cancer de la prostate chez des apparentés du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel)
Deux cas de cancer de la prostate, diagnostiqués avant l'âge de 55 ans, chez des apparentés du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième (neveux, oncles du côté maternel ou paternel)

Les gènes en cause sont le plus souvent *BRCA2* (et *BRCA1*) et *HOXB13* (variant *G84E*), bien que d'autres gènes aient pu être incriminés de façon isolée (*ATM*, *BRIP1*, *MUTYH*, *PALB2*, *FLII*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*) [9].

La caractéristique des cancers héréditaires monogéniques est un âge de survenue précoce, les cancers *BRCA2* mutés et *HOXB13* mutés étant aussi marqués par une grande agressivité.

L'hérédité polygénique est délicate à analyser. Si 20 % des cas de cancer de prostate sont associés à un antécédent familial, plus d'une centaine de variants génétiques ont été associés à une augmentation du risque de CaP dans des populations d'origines ethniques diverses. [10]

Devant une histoire familiale de cancer du sein héréditaire (\pm de l'ovaire héréditaire), il est recommandé d'adresser le patient en consultation d'oncogénétique pour rechercher une mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Devant un CaP agressif (score de Gleason élevé ou stade localement avancé ou métastatique) chez un patient de moins de 50 ans, il est recommandé d'adresser le patient en consultation d'oncogénétique pour rechercher une mutation des gènes *BRCA2* et *HOXB13* (niveau 2a, grade A).

Il serait souhaitable de disposer d'une stratégie de suivi adapté au risque de chaque patient. Il est recommandé de proposer aux patients à risque élevé une surveillance étroite et de les adresser dans un centre référent (niveau 4 grade C).

3. Incidence :

Le cancer de la prostate est aujourd'hui le cancer possédant la plus forte incidence chez l'homme avec 53465 patients diagnostiqués en 2013 correspondant à 26,7% des diagnostics de l'ensemble des cancers [11] L'évolution de son incidence est assez chaotique; après une très forte augmentation entre 1980 et 2005, avec toutefois un petit ralentissement de cette croissance au milieu des années 1990, on observe actuellement une baisse très nette. En effet, le

taux d'incidence standardisé qui est passé de 24,8 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 à 127,1 cas pour 100 000 en 2005, n'est plus que de 99,4 en 2009 (tableau 3 et figure 1) [12]

Tableau III : Taux d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate en France selon l'année (standardisés monde pour 100 000 personnes-années) [12].

	Année						Taux annuel moyen d'évolution (%)	
	1980	1990	1995	2000	2005	2009	De 1980 à 2009	De 2005 à 2009
Incidence	24,8	46,9	55,3	79,8	127,1	99,4	4,9	-6,0
Mortalité	16,3	18,1	16,8	15,3	13,3	11,3	-1,3	-4,0
Mortalité observée	16,4	18,4	16,7	15,0	13,3	11,3	-1,3	-4,0

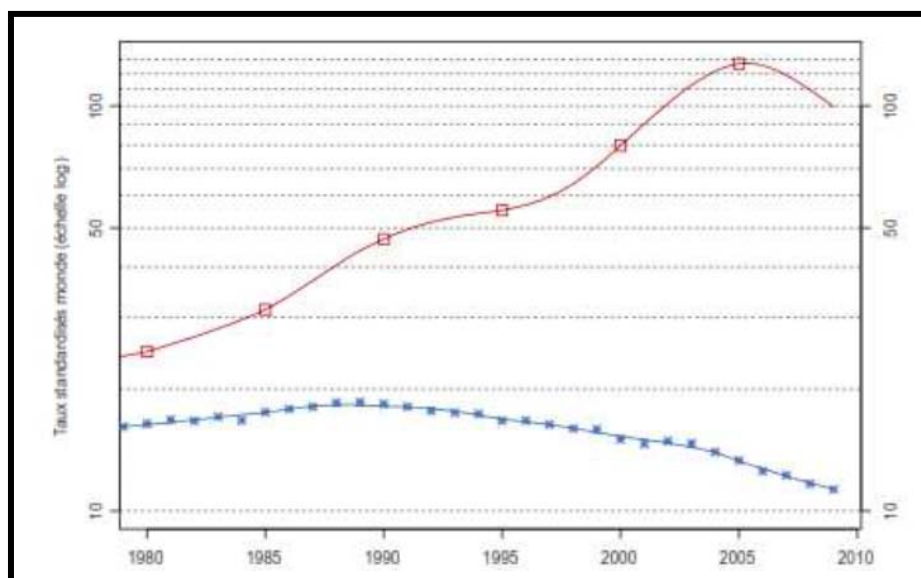


Figure 1 : Tendence chronologique de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate en France [12].

Le risque d'être atteint d'un cancer de la prostate avant 74 ans augmente selon la cohorte de naissance. Il passe de 2,74 % pour les cohortes nées en 1910 à 10,71 % pour celles nées en 1935. On observe toutefois une stabilisation car, pour la cohorte 1940 (la dernière cohorte pour laquelle on dispose de suffisamment d'informations), le risque est de 10,74 % (Tableau 4) [12]

Tableau IV : Risques cumulés de cancer de la prostate avant 74 ans (en %) selon la cohorte de naissance (12).

	Cohorte de naissance						
	1910	1915	1920	1925	1930	1935	1940
Incidence	2,74	3,43	4,50	5,73	8,32	10,71	10,74
Mortalité	1,28	1,33	1,31	1,22	1,08	0,91	0,74

Ainsi le cancer de la prostate se situe au 1er rang des localisations examinées. Le taux d'incidence standardisé est de 99,4. En 2009, c'est autour de 70 ans que l'incidence est la plus élevée, et l'âge médian de diagnostic se situe juste avant 70 ans (Tableau 5) [12].

L'évolution de l'incidence des cancers de la prostate dépend essentiellement de l'impact du dépistage par dosage du PSA. Son utilisation intensive aux Etats-Unis a provoqué un doublement des taux d'incidence en 5 ans avant qu'une baisse brutale ne survienne lorsque le taux a atteint 140 pour 100 000 personnes-années. Cette baisse s'est produite en deux temps, d'abord une baisse importante et rapide chez les plus de 65 ans entre 1992 et 1995, suivie, jusqu'en 2002, d'une augmentation temporaire, à laquelle a fait suite une nouvelle diminution. Chez les plus jeunes, ce n'est qu'à partir de 2002 que l'on a pu observer un arrêt de l'augmentation avec une stabilisation de l'incidence [13].

Dans plusieurs pays européens (Suède, Finlande et Pays-Bas) une baisse est aussi observée après 2005 [14]. Les taux observés en France en 2005 étaient légèrement supérieurs à 120 pour 100 000 personnes-années. Il était raisonnable d'imaginer que l'augmentation de l'incidence allait s'arrêter et que la tendance allait s'inverser, même si les données ne montraient encore aucun signe clair d'infléchissement. C'est pour cette raison que les projections d'incidence réalisées depuis 2005 faisaient l'hypothèse d'une stabilisation. Les données dont nous disposons maintenant confirment cette idée mais montrent aussi que (comme c'était prévisible) l'hypothèse de stabilité des taux pouvait conduire à une surestimation très importante du nombre de cas, correspondant au pic d'incidence. [12]

Tableau V : Principaux indicateurs en 2009 de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate. [12]

	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	76,0	145,5	99,4	53 465
Mortalité	29,5	19,9	11,3	8950

4. La prévalence :

La prévalence permet de renseigner la totalité des hommes atteints du cancer de la prostate contrairement à l'incidence qui ne révèle que les nouveaux cas dans une année. Le tableau 6 rend compte de la prévalence partielle à 5 ans du cancer de la prostate ciblée par tranche d'âge en France en 2008.

Tableau VI : Représentation de la prévalence partielle à 5 ans du cancer de la prostate (le nombre de cas en fonction de la tranche d'âge) [15]

Age du patient (an)	15-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85 et +	total
Nombre de cas de cancer de la prostate	104	6119	63906	105 131	76 298	13 801	265 359

5. La Mortalité :

Le cancer de la prostate est la troisième cause de mortalité par tumeur chez les hommes (8676 patients décédés en 2013) après le cancer du poumon et le cancer colorectal. La mortalité liée à ce cancer est faible avant l'âge de 75 ans. Par exemple, pour les patients nés en 1910, 1,28% d'entre eux sont décédés d'un cancer de la prostate avant 75 ans. (tableau 7) [16]

Tableau VII: Représentation du risque (en pourcentage) de décéder d'un cancer de la prostate entre 0 et 74 ans en France [16].

	Année de naissance						
	1910	1915	1920	1925	1930	1935	1940
Risque de décès (%)	1,28	1,33	1,31	1,22	1,08	0,91	0,74

L'évolution de la mortalité est très différente de celle de l'incidence puisque on observe une baisse régulière de la mortalité depuis la fin des années 1990. Le taux standardisé de mortalité est passé d'un peu plus de 18 en 1990 à 11,3 en 2009. Sur la période 2005–2009, on observe une diminution moyenne de 4 % par an (Tableau3 et Figure 1) [12]. Le risque de décéder de ce cancer avant 74 ans diminue pour les cohortes de naissance les plus récentes (Tableau 4) [12] Avec 8 950 décès en 2009, ce cancer est au 5ème rang des décès parmi les 19 localisations examinées. Le taux de mortalité standardisé est de 11,3. En 2009, le taux de mortalité augmente régulièrement avec l'âge (Tableau 8, Tableau 9) et l'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans [12]

Tableau VIII : Nombre de cas et de décès par tranche d'âge en France en 2009 du cancer de la prostate [12]

Âge	[00;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
Incidence	2	4	4	2	1	3	21	287	2 124	5 652	9 856	9 610	10 540	7 784	4 617	2 338	475	145
Mortalité	0	0	0	0	0	1	2	10	50	156	354	510	875	1 496	2 131	2 205	767	393

Tableau IX : taux pour 100000 personnes-années par tranche d'âge en France en 2009 du cancer de la prostate [12]

Âge	[00;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
Incidence	0,0	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	1,0	13,4	104,2	282,2	530,6	784,6	959,8	813,2	680,1	596,0	573,0	464,6
Mortalité	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,5	2,5	7,8	19,1	41,6	79,7	156,3	313,9	562,1	925,3	1259,1

Concernant la baisse de la mortalité, également observée dans de nombreux autres pays, celle-ci a débuté avant que le dépistage ne prenne l'ampleur qu'il a connu dans les années 2000. Elle est attribuée, pour sa plus grande part, à l'amélioration des traitements, notamment

le traitement des cancers évolués par différentes formes d'hormonothérapie qui conduisent à une augmentation de la survie. Il est aussi probable que le dépistage, en permettant de diagnostiquer certains cancers à des stades précoces, donc curables, contribue à cette diminution. La part des deux mécanismes est difficilement mesurable [12]

6. Dépistage – diagnostic individuel précoce

Le dépistage du CaP consiste à rechercher la maladie de façon systématique dans une population asymptomatique. Son évaluation se fonde sur l'analyse de l'état de santé de l'ensemble de cette population avec pour objectif la réduction de la mortalité spécifique et le maintien ou, mieux encore, l'amélioration de la qualité de vie de la population dépistée, éventuellement ajustée selon les coûts de la démarche. Il s'agit d'une mesure de santé publique réalisant la synthèse de données scientifiques et de priorités de politique de santé publique dans un territoire donné.

La détection précoce du CaP consiste à rechercher la maladie chez un patient asymptomatique considéré individuellement. Son évaluation se fonde sur l'analyse de l'état de santé de cet individu avec un objectif spécifique à chaque individu. Il s'agit d'une pratique médicale réalisant la synthèse de données scientifiques et des objectifs de santé propres à ce patient, issue d'un colloque singulier entre un médecin et ce patient.

Le dépistage du CaP est particulièrement controversé. Cette controverse a été renforcée par les résultats des mortalités spécifiques apparemment contradictoires des deux plus grosses études randomisées [5,17] : *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian*(PLCO) et *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC). [18]

Si à ce jour, aucune étude n'a établi de bénéfice du dépistage du CaP pour l'état de santé globale de la population dépistée, en revanche, le dépistage du CaP a prouvé sa capacité à diminuer la mortalité spécifique de la maladie.

Parmi les essais randomisés de dépistage, seules restent valides les données de l'ERSPC qui objective un gain de survie spécifique de 21 % à 13 ans [19] et de l'étude de Goteborg dont le gain en survie spécifique est de 42 %.[20]

De plus, avec l'augmentation du suivi de l'étude ERSPC, on observe non seulement une diminution persistante de la mortalité, mais aussi une diminution du nombre de patients à dépister (781 à 13 ans) et à traiter (27 à 13 ans) pour obtenir ce résultat. En revanche, l'étude PLCO qui a rapporté une absence de bénéfice sur la mortalité spécifique s'est révélée totalement invalide : le taux de contamination du bras témoin était majeur, proche de 90 % (les hommes du bras témoin avaient ainsi eu plus de tests PSA que ceux du bras dépistage. [21]

Cet essai est donc biaisé et ses résultats sont inexploitablement pour établir des recommandations de pratique.

Seule l'*US Preventive Services Task Force* (USPSTF) avait recommandé en 2012 de ne plus informer les patients de la possibilité du dosage du PSA en raison du risque de surdiagnostic et surtout de surtraitement, suivant essentiellement les résultats de cette étude PLCO, que l'on sait maintenant biaisée. [22]

Un débat s'est alors instauré aux États-Unis suite à l'observation d'une augmentation des CaP diagnostiqués à un stade évolué ou métastatique, attribuée à la moindre prescription du PSA suite à ces recommandations de l'USPSTF. En effet, l'un des bénéfices avérés de la détection précoce a été la diminution considérable des formes métastatiques au diagnostic, limitant la morbidité et les coûts des traitements des formes avancées. [20, 23,24]

De plus, l'incidence des cancers métastatiques s'est accrue entre 2007 et 2013 de 72 % par rapport à 2004, particulièrement dans la tranche 55-69 ans, patients les plus à même de bénéficier d'un traitement curatif (92 % d'augmentation de 2004 à 2013). [26]

En conséquence, un suivi épidémiologique des formes métastatiques au diagnostic est entrepris en France à partir des bases médico-économiques de l'assurance maladie et par le réseau des registres de cancer.

Si le suivi de la recommandation USPSTF de ne plus pratiquer de dosage du PSA aux États-Unis a entraîné une diminution nette du nombre d'hommes réalisant le test, [27]. on a noté également en France une baisse du niveau de détection par le PSA, qui reste néanmoins élevé par rapport aux pays comparables. La proportion d'hommes de plus de 40 ans sans cancer connu ayant réalisé au moins un test du PSA était de 27 % en 2014, contre 30 % en 2009. Cette diminution est aussi retrouvée sur une période triennale, puisque 62 % des hommes âgés de 50 à 69 ans avaient réalisé au moins un dosage du PSA entre 2012 et 2014, contre 77 % dans la période 2008-2010 ; cette tendance semble avoir commencé à s'inverser en 2015. [28]

Concernant les hommes de plus de 75 ans, ils restent 68 % à avoir réalisé au moins un dosage du PSA sur cette même période de 3 ans, 2012-2014, contre 77 % entre 2008 et 2010, tranche d'âge où l'objectif de diagnostic précoce est jugé sans bénéfice.

La prise en compte des effets adverses de la détection précoce (surdiagnostic et surtraitement) est engagée puisqu'on note sur la même période une diminution nette du nombre de biopsies de la prostate (passant de 0,57 % en 2009 à 0,38 % en 2014 des hommes sans CaP connu) et des prostatectomies ; cela parallèlement à l'augmentation du recours à la surveillance active.

Il s'agit donc non plus d'un dépistage qui serait appliqué à une classe d'âge de la population masculine sans discernement, mais d'une détection précoce, éclairée, issue d'un colloque singulier entre un patient et un médecin.

La stratégie de détection précoce proposée par l'association française d'urologie (AFU) se fonde sur l'information des hommes à tous les temps de leur prise en charge (identification, diagnostic, traitement, gestion des effets secondaires, suivi) et sur la définition d'une stratégie individualisée en fonction des facteurs de risque et de la valeur du PSA (Tableau10).

Tableau X : Les points clés de la stratégie de la détection précoce du CaP

Procédure s'adressant exclusivement aux hommes en bon état fonctionnel et à la probabilité de survie prolongée
Procédure précédée d'une information non ambiguë indispensable.
Procédure reposant sur la recherche de facteurs de risque (familiaux et ethniques), le toucher rectal et le dosage du PSA.
Procédure initiée à 50 ans en absence de facteur de risque, à 45 ans en cas de facteur de risque familial ou ethnique.
Procédure interrompue à 75 ans généralement.
Procédure à répéter probablement tous les 2 ans en cas de facteur de risque, mais intervalle optimal encore non établi (pas de nécessité de répéter la procédure annuellement sauf exception).
Procédure nécessitant une évaluation

La détection précoce du CaP repose sur l'identification des facteurs de risque, le toucher rectal, et le dosage du PSA. Les facteurs de risque reconnus de CaP sont l'âge chronologique (augmentation constante du risque), l'ethnie (risque majoré dans les ethnies d'Afrique noire) et les antécédents familiaux de CaP et du sein. La place exacte des nouveaux biomarqueurs, des calculateurs de risque et de l'IRM reste encore à établir et ne peut faire l'objet de recommandations.

En cas de facteur de risque (antécédents familiaux de CaP ou du sein, origine ethnique africaine ou afro-caribéenne), le dialogue doit s'instaurer dès 45 ans.

La période de diagnostic précoce s'étend de 50 ans à, généralement, 75 ans.

Il n'y a pas de bénéfice à débiter la détection précoce avant 40 ans. Certains préconisent un premier dosage du PSA à 40 ans qui permettrait de déterminer le risque futur de développer un CaP agressif. En absence de validation, cette pratique ne peut être recommandée actuellement.

Il n'y a cependant pas de nécessité à reproduire les tests de PSA annuellement.

L'intervalle entre les procédures était de 4 ans dans ERSCP et de 2 ans dans l'étude de Goteborg. Un rythme de 2 ans est probablement indiqué lorsque la valeur du PSA est supérieure à 1 ng/ml à 40 ans ou supérieur à 2 ng/ml à 60 ans. [29,30]

S'il n'y a pas d'intérêt à répéter la procédure de détection précoce (en particulier le PSA) après, généralement, 75 ans, cette interruption doit être expliquée à l'initiation de la démarche et ultérieurement de façon répétée. Il reste cependant nécessaire d'intégrer le TR dans l'examen clinique des hommes âgés, afin de ne pas les priver du diagnostic d'un CaP qui se manifesterait cliniquement. Le surdiagnostic peut conduire au risque de surtraitement. Les risques associés à la détection précoce sont, directement, d'exposer le patient aux complications de la procédure diagnostique, c'est-à-dire des biopsies. Les risques sont aussi indirects, liés aux complications de la prise en charge retenue (surveillance active ou traitement curatif) ou aux conséquences psychologiques et sociales du diagnostic de cancer.

Parallèlement, la stratégie de détection précoce devrait permettre de relever les hétérogénéités de pratiques et de permettre, si nécessaire, l'ajustement de la pertinence et de la qualité à chaque étape de la prise en charge : diagnostic, traitement et prise en charge des effets secondaires induits.

II. Techniques traditionnelles dans le diagnostic du cancer de la prostate :

1. Le PSA :

1.1. définition :

L'antigène spécifique de la prostate est une sérine-protéase (protéase dont le site actif contient une sérine) dont le rôle physiologique est de fluidifier le sperme ; cette protéine a eu pour application première en 1985, d'être un marqueur du viol sexuel par sa mise en évidence locale chez les victimes [37]. Son gène, KLK3, est l'un des 15 gènes regroupés en cluster et codant les peptidases apparentées aux kallicréines (KLK ou kallikrein-related peptidases) [32]. La transcription du gène KLK3 est sous la dépendance des androgènes, ce qui restreint sa production à l'épithélium prostatique. Libéré dans le sperme, le PSA hydrolyse plusieurs protéines comme la fibronectine ou les séminogélines I et II, aboutissant ainsi à la fluidité nécessaire à la mobilité des spermatozoïdes. Le PSA est synthétisé dans le tissu prostatique normal mais aussi dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et dans le cancer de la prostate, quel que soit son degré de différenciation et son stade de dissémination. L'architecture de l'épithélium prostatique normal permet de ne laisser passer dans le sang qu'une infime partie de la production de PSA. L'augmentation des concentrations sériques de PSA en cas de pathologie prostatique, qu'elle soit bénigne ou maligne, est liée à la perte de l'organisation de l'architecture prostatique, avec le délitement de la membrane basale et la perte de la couche cellulaire basale, de l'organisation canalaire et de la polarité cellulaire (Figure 2) [33,34]

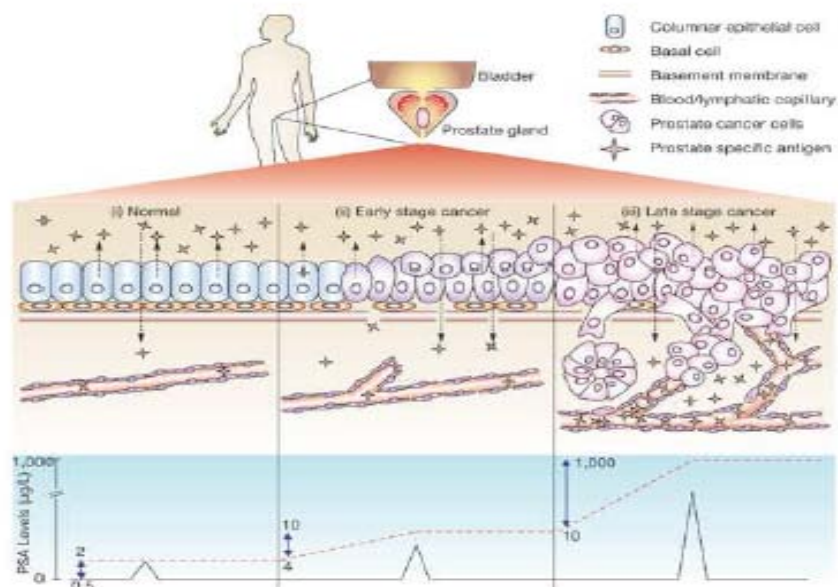


Figure 2 : Evolution des concentrations sériques du PSA en fonction de la désorganisation architecturale du tissu prostatique en cas de cancer [34]

Pour augmenter la puissance du PSA « marqueur de cancer », des combinaisons avec différents facteurs ont été étudiées : facteur âge (stratification du PSA), facteur volume prostatique (densité de PSA) [35], facteur temps (vélocité de PSA, temps de doublement) [36, 37]. Certaines combinaisons relevaient de l'épidémiologie (stratification par l'âge), d'autres n'étaient pas réalisables en dépistage (volume prostatique), et les interprétations dynamiques du PSA n'ont pas montré leur supériorité par rapports aux dosages uniques [38]. Cependant, le PSA « simple marqueur de présence » est aussi devenu marqueur d'agressivité du cancer de la prostate. L'étude PCPT a mis en évidence que l'élévation du taux de PSA sérique était associée à un plus fort risque de cancer prostatique, mais aussi au risque de cancer de haut grade [39]. Cette même étude a surtout clairement mis en évidence l'intérêt de combiner plusieurs données cliniques comme l'origine ethnique, les antécédents familiaux, les données du toucher rectal (Fig3), l'âge, les antécédents de biopsies, et permis de développer un calculateur de risque [40]. Ce calculateur est disponible sur en ligne et a depuis été enrichi de nouveaux paramètres comme le PCA3 ou le BMI [47].

Et donc les performances diagnostiques du PSA sont optimisées par la prise en compte de critères cliniques.

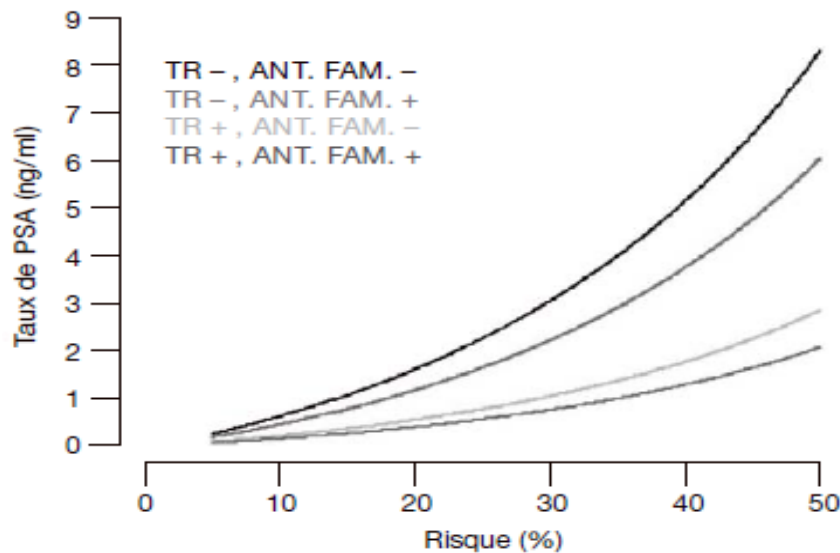


Figure 3. Évaluation du risque de cancer prostatique par le taux de PSA, les données du toucher rectal (TR) et les antécédents familiaux (ANT.FAM)

1.2. Indications et dosage :

Les principales indications au dosage du PSA sont [42]

- le diagnostic des patients symptomatiques afin d'évaluer l'intérêt d'une biopsie.
- la surveillance, suite à un diagnostic positif.
- le diagnostic de récurrence afin de discuter un traitement de seconde ligne.
- l'évaluation d'une récurrence locale ou avancée avec présence de métastases (si PSA > 20ng/mL).

Le dosage du PSA s'effectue grâce à une prise de sang et immunodosage avec marqueur. Vingt trousse de dosage étaient disponibles sur le marché français en 2006. Depuis 1999, le standard de « Stanford 90/10 » ou « OMS NIBSC 1st IS 96/670 » composé de 90 % de formes liées et 10 % de forme libre a été adopté en vue de minimiser l'hétérogénéité des résultats tout en respectant plus fidèlement la proportion des formes moléculaires à doser. En 2002, la

variabilité intertechnique était d'environ 15 % et l'écart entre les résultats les plus bas et les plus hauts était de 80 %. En 2006, l'Afssaps diligente une étude sur le PSA qui conclut qu'« il est capital de suivre les patients par la même trousse dans le même laboratoire si possible » [43]. À ce jour, ces recommandations sont toujours d'actualité [44]

Pour la détection du cancer de la prostate, les cliniciens modulent l'interprétation du PSA en fonction de l'âge, du volume de la prostate, des antécédents familiaux et de la race. Les cliniciens ne raisonnent pas sur une valeur unique de PSA mais sur une cinétique, qui est pour l'instant l'élément le plus discriminant :

- PSA supérieur à 4 ng/mL et PSA_v* supérieur à 0,75 ng/mLpar an : risque de cancer significatif
- vélocité du PSA.

Son taux augmente avec le volume de la prostate, il augmente dans les pathologies bénignes de la prostate telle que l'hypertrophie bénigne de prostate (HBP). Sa demi-vie plasmatique (T_{1/2}) est d'environ trois jours. On retrouve des élévations transitoires du PSA :

- deux jours après éjaculation ou cyclisme.
- trois jours (un T_{1/2}) après un toucher rectal, un massage prostatique ou une cystoscopie.
- sept jours (deux T_{1/2}) après une rétention urinaire.
- un mois (dix T_{1/2}) après infection urinaire.
- six semaines (15 T_{1/2}) après un antécédent de prostatite ou de biopsie.

À l'inverse, la valeur de PSA peut être sous-évaluée en cas de traitement par des inhibiteurs de la 5-alfa-réductase prescrit pour l'hypertrophie bénigne de la prostate.

1.3. Le PSA et le diagnostic précoce du cancer de la prostate :

Les données sur l'intérêt du dosage sérique du PSA ont une ambiguïté sémantique entre les deux termes « diagnostic précoce » et dépistage [45]. Classiquement, le dépistage s'entend en termes de santé publique (dépistage de masse) et vise à tester toute une population asymptomatique dans le but de réduire la mortalité liée à la maladie. Le diagnostic précoce est une démarche initiée par un patient et/ou un médecin à l'échelon de l'individu. On parle parfois de dépistage individuel, en particulier quand la démarche de diagnostic précoce est proposée à un patient totalement asymptomatique. La question du dépistage de masse par le dosage sérique du PSA reste non résolue actuellement, malgré la publication en 2009 de deux grandes cohortes [46,17]. L'une, américaine, n'a pas montré de réduction de la mortalité liée au cancer prostatique tandis que l'autre, européenne, a montré une réduction de 20% de cette mortalité. Ces deux études ont des biais méthodologiques qui ne permettent de conclure définitivement [47]. En l'absence d'argument scientifique valable, en France, la Haute Autorité de Santé, s'est déclarée contre le dépistage de masse.

Pourtant, les chiffres de l'Observatoire de la prise en charge en urologie (Observa-pur), coordonné par le Pr Bertrand Lukacs (service d'urologie, hôpital Tenon, Paris), et issus de l'analyse des prescriptions nationales, le montrent clairement : les prescriptions de dosages du PSA total ont considérablement augmenté en France au cours des dernières années. Leur nombre est ainsi passé de 3,93 millions en 2004 à 4,99 millions en 2007. La prescription de PSA total représente 82 % de la consommation totale de PSA. Le nombre de prescriptions de PSA libre est, lui, passé de 750 800 actes prescrits à 1,5 millions entre 2004 et 2007.

Il est intéressant de noter que la consommation de PSA augmente dix fois plus vite que la population des hommes de plus de 50 ans en France selon les données provisoires du recensement 2007 de l'INSEE. Cette population des hommes de plus de 50 ans s'est accrue de + 3,8 % entre 2004 et 2007 alors que la consommation totale d'actes de dosages du PSA a, elle, augmenté de 31,5 %. Cela n'est pas sans coût : le dosage du PSA total coûte 18,72 € (B60 =

16,02 € + prélèvement = 2,52 €). Le dosage du PSA spécifique libre avec rapport PSA libre et PSA total coûte 34,92 € (B120 = 32,04 € + prélèvement= 2,52 €). En 2007, le coût de l'ensemble des dosages de PSA total atteignait 93,85 millions d'euros, celui du PSA libre était de 40,158 millions d'euros, soit un total de 134 millions d'euros. Ainsi, « en dépit des controverses, le dépistage par PSA existe bel et bien puisque 3,35 millions de tests y sont prescrits chaque année », souligne l'étude Observapur. [48]

Mais on parle bien là du dépistage individuel qui doit théoriquement résulter du dialogue singulier entre patient et médecin quant à ses objectifs, ses conséquences et son intérêt à l'échelon individuel [45]. De fait, l'Association Française d'Urologie (AFU), comme d'autres sociétés savantes, continue à recommander (en 2013) le dépistage individuel du cancer prostatique par l'association toucher rectal / PSA.

Il commence à 45 ans pour les hommes à risque (Afro-Antillais, antécédent (ATCD) familial) [49], et à 50 ans pour tous les autres (à condition que l'espérance de vie estimée soit au moins de 10 ans) [50] Il doit dès lors ne plus être proposé quand cette espérance de vie est inférieure à 10 ans (en théorie 75 ans) (Tableau 11).

Tableau IX: Recommandations émises par les associations d'urologie française, européenne et américaine concernant le dépistage individuel du cancer de la prostate [50]

	Association française d'urologie 2013	American urological association 2013	European association of urology 2013
40-45 Dépistage de la population à risque	Pas de dépistage A partir de 45 ans	Pas de dépistage Individualisé	PSA de référence
Dépistage de la population globale	A partir de 50ans Et jusqu'à espérance de vie > 10 ans	55-69 ans sauf si espérance de vie <10-15 ans	Epérance de vie >10ans
Intervalle	Adapté selon PSA initial et cinétique	2 ans	2-4 ans ,adapté selon PSA de référence

1.4. Le suivi biologique avec PSA :

Une fois le diagnostic de cancer de prostate posé, le dosage du PSA devient alors très pertinent dans le suivi et toute élévation signe une récurrence biochimique. Cependant, la notion de seuil de récurrence est importante à déterminer :

- après prostatectomie radicale, le PSA doit être indosable, la récurrence biologique est définie si deux dosages de PSA sont supérieurs à 0,2 ng/mL.
- après radiothérapie, le PSA doit être inférieur à 0,5 ng/mL, récurrence biologique si supérieur à 1,5 ng/mL.

Cependant, on constate des problèmes méthodologiques de sensibilité dans les valeurs basses avec certains systèmes de mesure motivant une validation spécifique du seuil de récurrence biochimique pour chaque système de mesure (fig4) utilisé avec définition de la limite de détection de cancer résiduel(LDCR) qui est habituellement de 0,2 ng/mL dans la plupart des techniques. Mais en aucun cas l'industriel n'a d'obligation de l'évaluer dans des études cliniques. Toute élévation du taux de PSA traduit un risque de cancer agressif, d'échec à la thérapeutique. Le clinicien doit faire le diagnostic de rechute avec certitude [8]. Il évalue le pronostic évolutif du cancer, le(s) site(s) de récurrences pour discuter la place des traitements de première ligne et de rattrapage.

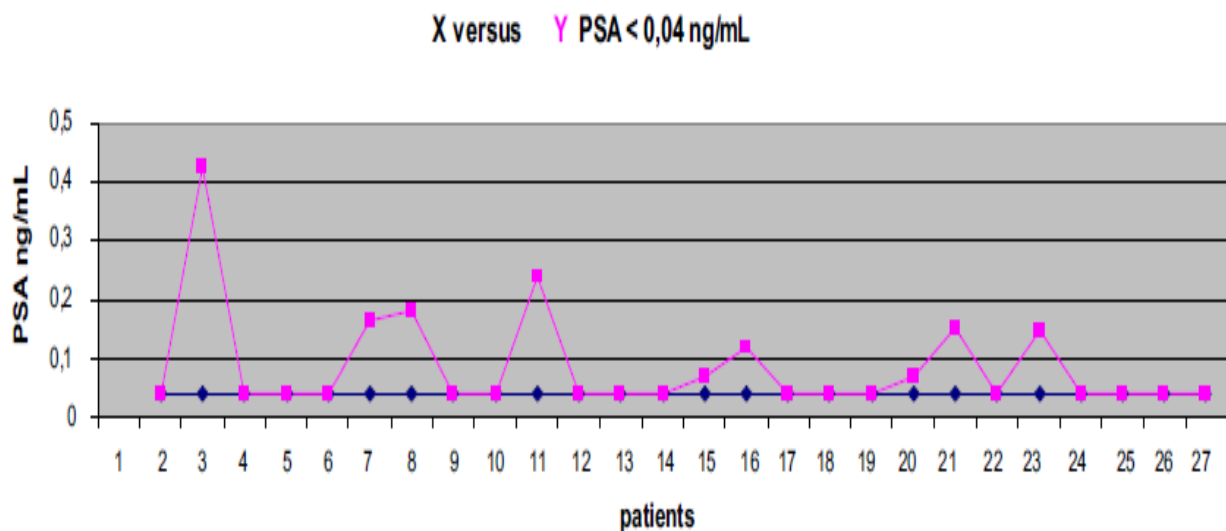


Figure 4 : Comparaison de deux techniques de dosage.

X et Y, évaluées sur une sérothèque documentée obtenue à partir de patients ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale, pour lesquels le recul clinique est de plus de deux ans. La sensibilité analytique mentionnée par les industriels est identique entre les deux techniques X et Y.

2. Les formes dérivées du PSA :

2.1. Isoformes du PSA :

Une façon d'améliorer la valeur informative du PSA a été de créer des outils dérivés du PSA : le taux de PSA en fonction de l'âge, la vélocité du PSA et la densité du PSA (taux de PSA/volume prostatique).

En outre, des améliorations dans la mesure des isoformes du PSA ont permis la mesure du PSA libre (FPSA) [51] et de son rapport au PSA total [52]. Le PSA libre existe lui-même sous trois isoformes distinctes dans le sérum : le proPSA, le BPSA et le PSA libre intact [52]. La première de ces trois isoformes, est une pré-proprotéine de 261 acides aminés dont le clivage par la humankallikrein-related peptidase 2 de l'homme (hK2) produit la forme mature du PSA de 237 acides aminés. Certaines études ont montré que des taux élevés de proPSA sont associés au CaP.

Des ratios élevés proPSA/PSA libre ont également été rapportés comme associés à des caractéristiques histopathologiques agressives et à une diminution de la survie sans récurrence biologique après prostatectomie radicale [53,54]. Un nouvel outil automatisé intégrant le dosage du proPSA et le ratio de PSA libre dans un réseau neuronal artificiel a ainsi permis de détecter les CaP et les cancers les plus agressifs avec une précision plus élevée que le PSA total ou le pourcentage de PSA libre [55].

Et dans une cohorte prospective récente d'hommes enrôlés dans des protocoles de surveillance active pour le CaP, les taux de proPSA sériques et tissulaires au moment du diagnostic étaient associés à la nécessité de traitements ultérieurs [56]. Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'augmentation du rapport proPSA sérique/PSA libre pourrait être due à une augmentation de la production de proPSA par les cellules « précancéreuses » (Fig. 5).

Le BPSA est l'isoforme du PSA associé à l'HBP. Il est formé par le clivage interne du PSA libre entre Lys182 et Ser183. C'est un marqueur prometteur de l'HBP qui pourrait aider à distinguer le CaP de l'HBP.

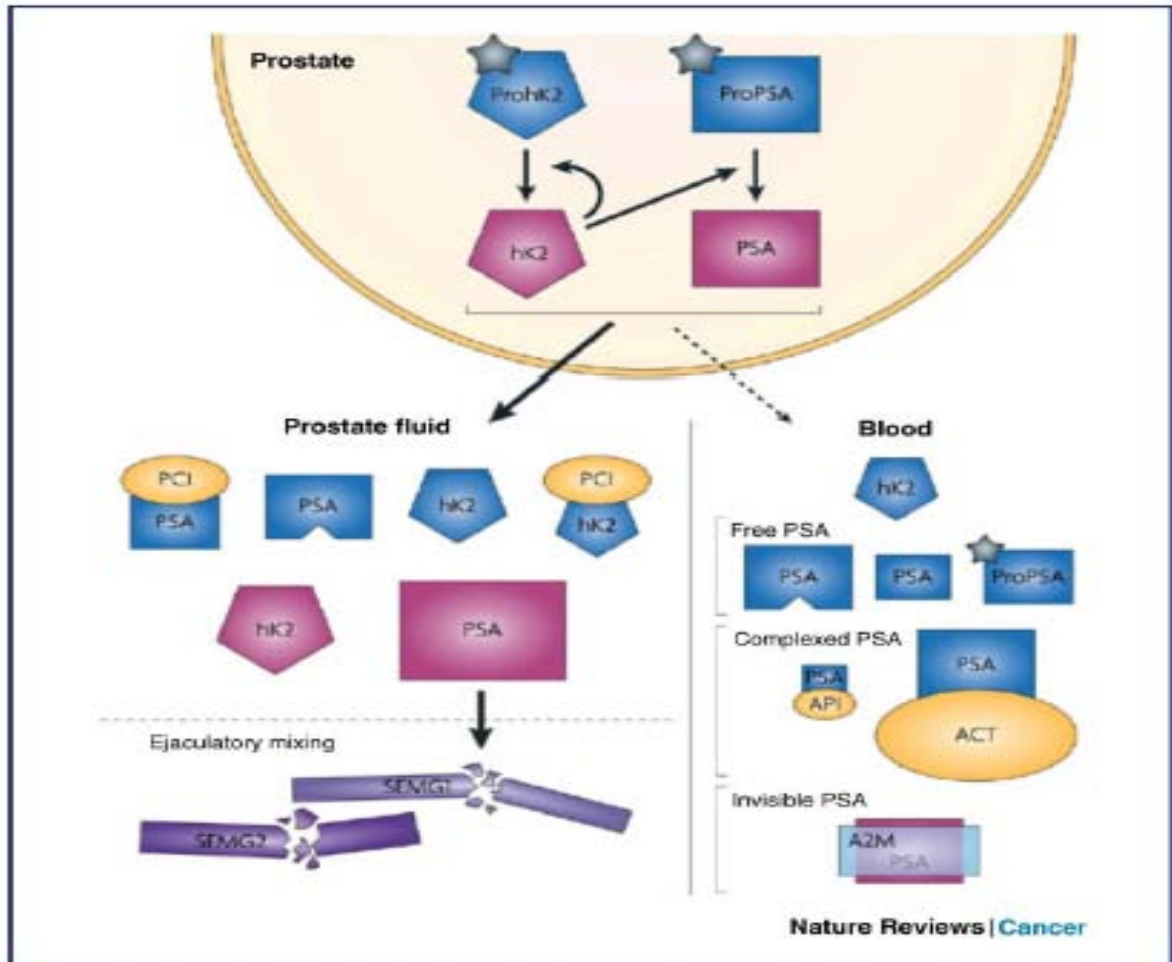


Figure 5 : Sous-formes du prostate-specific antigen (PSA) et interactions.

Les formes actives du PSA et de la kallikrein-related peptidase 2 (hK2) sont montrées en rouge, les formes inactives sont en bleu ou en vert. Dans la prostate, le clivage du proPSA et du prohK2 (porteurs d'un macaron gris) produit les formes catalytiques matures (PSA et hK2). hK2 pourrait être une des protéases responsables de cette maturation. Le PSA et hK2 sont libérés à forte concentration dans le fluide prostatique puis dans le fluide séminal et à faible concentration dans le sang. Les formes du PSA présentes dans le fluide prostatique sont : le PSA actif, le PSA nu et le PSA complexé à l'inhibiteur de la protéine C (encodé par SERPINA 2), un inhibiteur de protéase. Les proportions utilisées dans la figure indiquent la relative abondance de chaque forme. Dans le fluide séminal, le PSA actif serait responsable de la liquéfaction du fluide séminal par la protéolyse des protéines de gel (SEMG1 et SEMG2, qui sont sécrétées essentiellement par les vésicules séminales, bien que SEMG2 soit aussi sécrétée en petites quantités par l'épididyme). Le sang contient une variété de formes du PSA : les formes libres du PSA (nu, intact et le proPSA) et le PSA complexé. La forme la plus abondante dans le sang est le PSA complexé à l'1-antichymotrypsine (ACT) ; les formes complexées à l'2-macroglobuline (A2M) ou l'1-inhibiteur de protéase (API) représenteraient une part inférieure ou égale à 1–2 % du PSA sanguin. A2M enveloppe le PSA, masquant les épitopes reconnus par les kits commerciaux de dosage du PSA et par conséquent rendant cette forme invisible par les tests de dosage. Les taux de PSA dans le fluide séminal sont de l'ordre de 0,5–3,0 mg/mL (environ 106 fois plus élevés que dans le sang) et les taux de hK2 dans le fluide séminal sont de l'ordre de 2–12 mg/mL (environ 104 fois plus élevés que dans le sang)

Une étude publiée en 2003 a établi à partir d'une cohorte de 157 hommes les pourcentages des différentes formes composant le PSA libre. Pour cette étude, seuls des hommes dont le taux de PSA total était compris entre 4 et 10 ng/mL ont été volontairement sélectionnés. C'est en effet dans cette fourchette que le développement d'un marqueur de détection précoce et spécifique du cancer de la prostate est le plus pertinent. Le PSA libre représente 16 % du PSA total, le reste, soit 84 % du PSA total, est complexé. Le PSA libre peut être subdivisé en différentes formes : 28 % BPSA, 39 % inPSA (PSA intact ou natif) et 33 % de formes tronquées du PSA. Le proPSA représente 3 % du PSA total dans les tissus malins alors qu'il n'est détecté qu'en quantité minimale dans les tissus bénins. Les formes tronquées du proPSA : (-4) pPSA et (-2) pPSA, sont plus résistantes face à l'activation par la kallitréine ou la trypsine. Elles sont ainsi retrouvées en plus grande quantité dans le sang lors de cancer de la prostate. (fig6) [57,58 ,59]

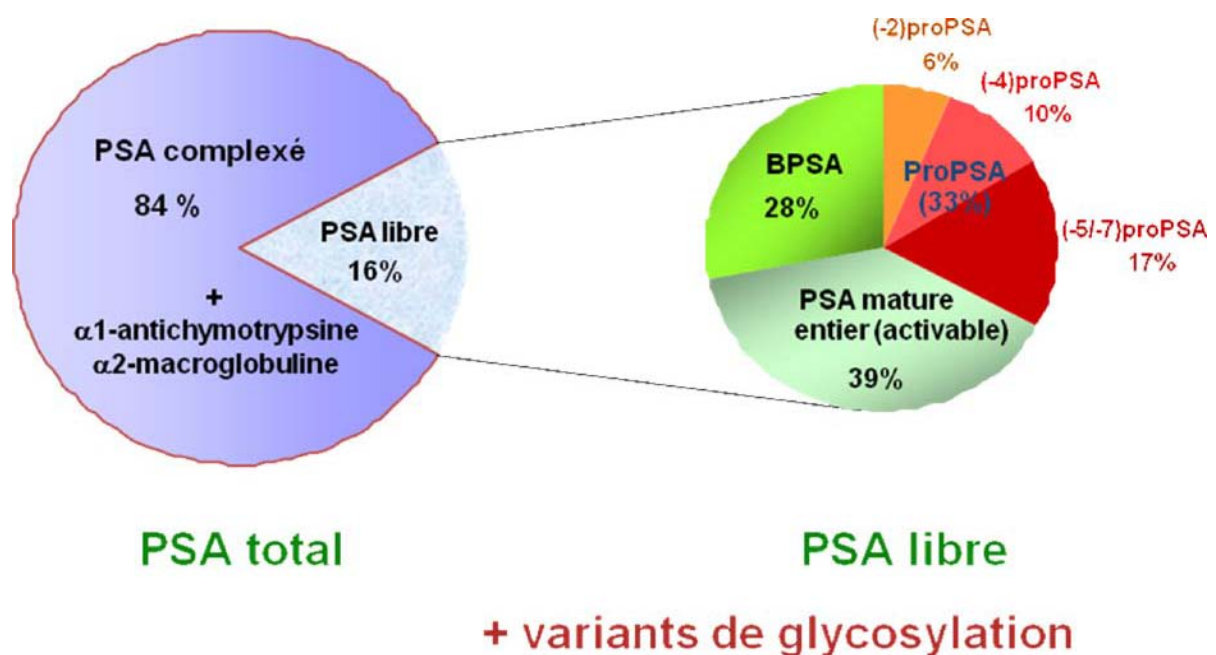


Figure 6 : Composition du PSA total et du PSA libre.

2.2. Le rapport PSA libre / PSA totale :

Le calcul de ce ratio permet en clinique de distinguer une HBP d'un CaP [60]. Il est utilisé pour déterminer le risque de développer un cancer chez des patients ayant une valeur du PSA

sérique entre 4 et 10 ng/ml associée à un toucher rectal non significatif. Dans l'étude clinique de J.Catalona et al[61], un cancer de la prostate a été révélé par des biopsies chez 56 % des patients avec un rapport PSA libre/ totale $<0,10$, alors que ce pourcentage chutait à 8% lors d'un rapport $>0,25$.

2.3. Vitesse du PSA/ temps de doublement du PSA :

La vitesse du PSA est définie par l'augmentation du PSA sérique sur une année. Le temps de doublement du PSA mesure plutôt une augmentation exponentielle du PSA sérique sur une durée précise. Ces deux dosages ont une valeur pronostique chez les patients traités mais ne sont pas utilisés pour le diagnostic.

2.4. Index phi (Prostate Health Index) :

Le concept de l'index PHI a été développé et est désormais commercialisé par un laboratoire (Beckman Coulter Inc.). Son principe repose sur la connaissance de la biologie du PSA, en particulier de sa synthèse à partir du pré-pro-PSA, qui en est une forme inactive dans la lumière spermatique. Le pro-PSA est obtenu après séparation de la séquence leader, excrété à l'extérieur de la cellule épithéliale et activé en PSA par clivage de son pro-peptide par la kallistéine de type 2 [52]. Le PSA peut être ré-inactivé par protéolyse et circuler sous forme libre. En cas de cancer, l'altération de la membrane basale facilite la diffusion du pro-PSA dans le compartiment sanguin, ce qui élève le taux sérique du pro-PSA et du PSA lié, et diminue celui du PSA libre : le dosage de ces trois formes intervient dans l'index phi. Ainsi, dix ans après avoir validé le rapport PSA libre/PSA total comme un marqueur de présence du cancer de la prostate en comparant ses performances dans des populations HBP et CaP [62], l'équipe de Catalona et al. a ajouté en 2010 une troisième « dimension » à son concept de marqueur de cancer par le dosage des formes du PSA [63]. Au total, l'introduction du dosage du pro-PSA améliore la sensibilité diagnostique du concept PSA sérique (Fig7) [64]

En donc la prise en compte du taux sérique de pro-PSA lors du calcul de l'index Phi améliore la valeur diagnostique du PSA seul.

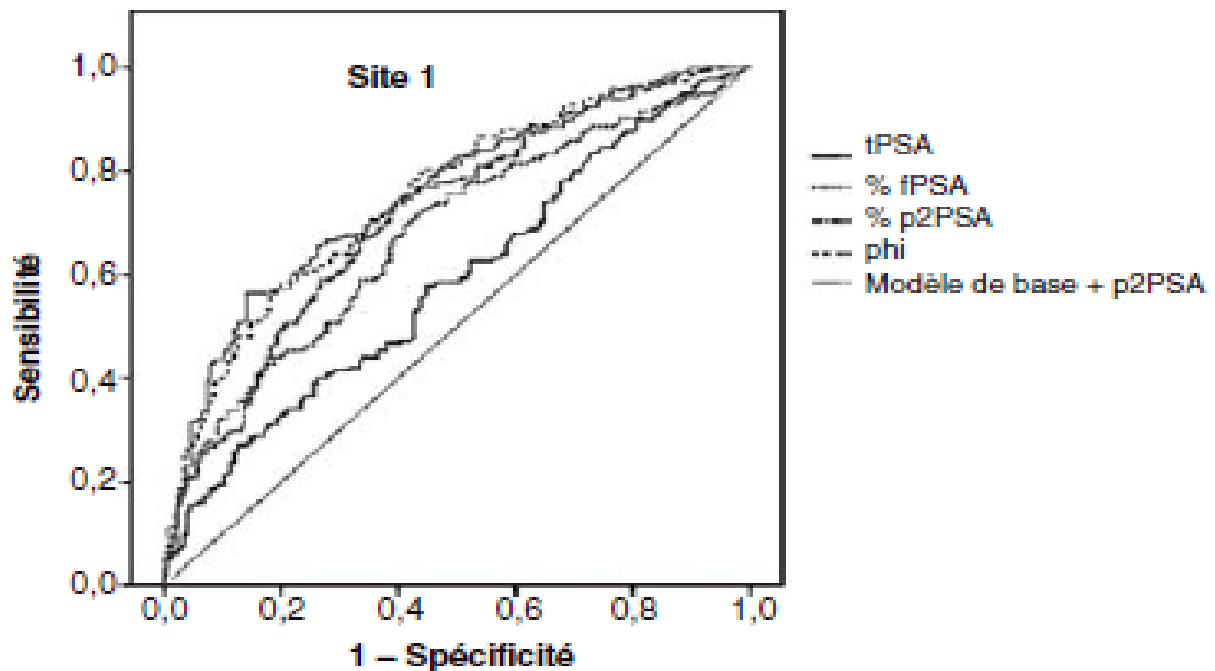


Figure 7 : Courbes ROC des marqueurs PSA total, pourcentage de PSA libre, pourcentage de pro-PSA, index phi, et modèle multivarié.

III. PONCTION BIOPSIE DE LA PROSTATE :

La biopsie prostatique écho-guidée est un examen invasif réalisé à travers la paroi rectale. Cette technique permet de récupérer des échantillons de tissu prostatique afin d'établir une classification [65]

La biopsie prostatique écho-guidée est indiquée chez tous patients dont la suspicion de cancer de la prostate aura été évoquée notamment par :

- un toucher rectal anormal et une valeur du PSA sérique supérieure à 4ng/mL ;
- un toucher rectal normal associé à une valeur du PSA sérique supérieure à 4ng/mL et une cinétique du PSA évoluant après plusieurs contrôles successifs.

La biopsie prostatique écho-guidée est le seul examen d'imagerie nécessaire au diagnostic du cancer de la prostate.

1. Recommandations de l'AFU

Ces recommandations sont les suivantes : si le PSA est au-dessus de la valeur normale du test ou si le toucher rectal est anormal, une consultation auprès d'un urologue est nécessaire. En fonction du contexte clinique (âge et état général du patient, ATCD familial de cancer de la prostate, ATCD personnel de pathologie prostatique et de biopsie négative...), l'urologue décide de faire pratiquer ou non des ponctions de biopsies de prostate (PBP) sur l'analyse histologique desquelles repose le diagnostic définitif. Dans le cadre d'une première série de biopsies chez un patient adressé pour PSA et/ou TR anormal, il est recommandé de cumuler 10 à 12 carottes biopsiques réparties sur l'ensemble des 2 lobes prostatiques [66]. Les biopsies prostatiques sont indiquées chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée supérieure ou égale à 10 ans. 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, de la valeur du PSA et de la nécessité de mise en route d'un traitement [50].

Approximativement, 100 000 biopsies de prostate sont pratiquées chaque année sur les 65 millions d'habitants en France, soit un rapport de 1.5/1000. Les indications pour ces biopsies consistent en une combinaison d'arguments cliniques et biologiques ou les résultats d'imagerie médicale. Le TR, les ATCD familiaux de cancer prostatique, le PSA sérique, les résultats des ultrasons, ou plus récemment, les résultats d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) aident l'urologue dans sa prise de décision pour l'indication de biopsies [67]

2. Réalisation des biopsies de prostate

2.1. Préparation du patient

Dans un premier temps, le clinicien devra s'assurer de l'interruption des traitements antiagrégants plaquettaires et anticoagulants du patient, du fait du geste invasif de cet examen et donc du risque hémorragique.

Compte tenu du risque infectieux important, une antibioprofylaxie est nécessaire [68]. Elle a pour but d'éviter les infections nosocomiales. La biopsie de la prostate est un geste « propre contaminé » car il s'agit d'une intervention sur les voies urinaires avec rupture d'asepsie via la flore fécale. Du fait de leurs pharmacocinétiques (absorption forte et élimination rapide) et de leurs fortes diffusions dans le parenchyme prostatique, les fluoroquinolones sont des molécules de choix pour l'antibioprofylaxie de la biopsie prostatique. Elles possèdent un large spectre d'action et sont actives sur les germes majoritairement retrouvés en post biopsie. Selon les consensus, la prise d'une fluoroquinolone se fera soit en prise unique une heure avant la biopsie, soit un traitement de 72 heures, débuté une heure avant l'examen.

En cas d'allergie, d'intolérance ou de résistance aux quinolones, l'option alternative est la ceftriaxone. En cas de facteur de risque de résistance aux quinolones, l'antibioprofylaxie adaptée au prélèvement rectal semble diminuer le risque d'infection. Cependant, aucune comparaison à grande échelle n'a été réalisée entre l'antibioprofylaxie probabiliste et adaptée à l'écouvillonnage rectal.

L'écouvillonnage rectal préalable à la réalisation des biopsies n'est pas recommandé en routine. L'antibioprofylaxie de l'endocardite n'est plus systématique en cas d'interventions urologiques. Il n'y a pas d'indication à traiter systématiquement par antibiotique plusieurs jours un patient ayant une biopsie de prostate.

2.2. Technique de la biopsie :

Le nombre et le site des prélèvements dépendent des données du TR, du volume prostatique et du caractère initial ou répété des biopsies. Cependant, lorsqu'il s'agit d'une première série de biopsies, en l'absence d'anomalie clinique (stade T1c) et/ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma étendu de 12 prélèvements est recommandé comme schéma standard. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médio lobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex (Fig8) [69]

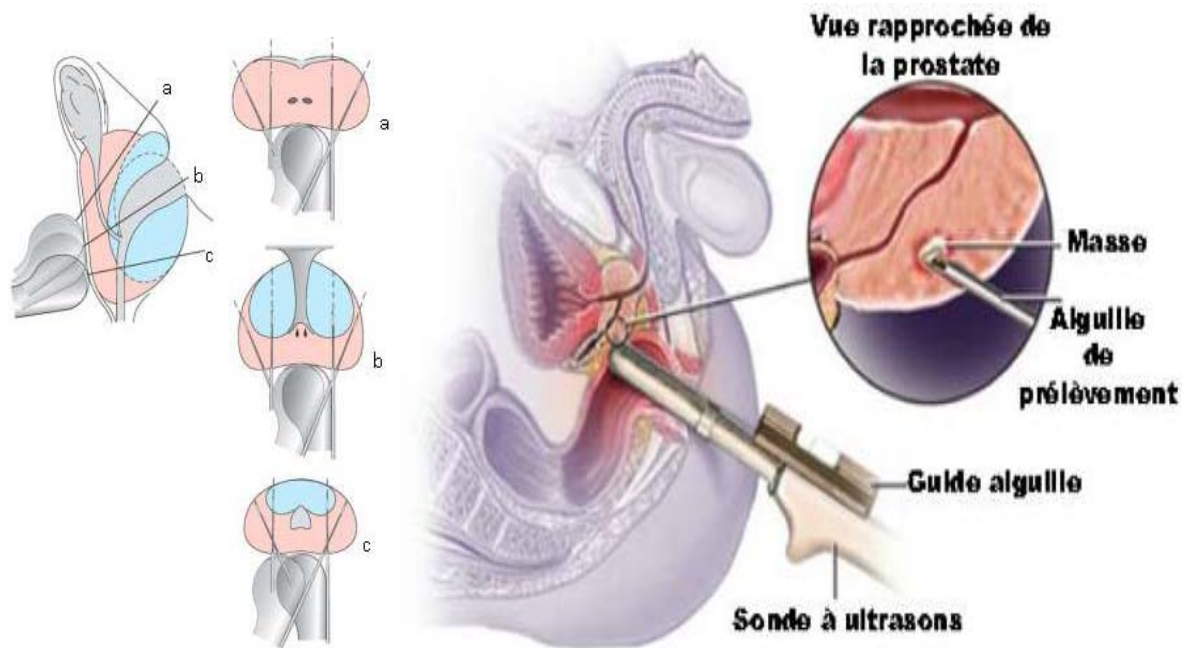


Figure 8 : Schéma de réalisation de biopsie prostatique

sous contrôle échographique, d'après Des coupes frontales obliques ou transverses sont obtenues avec une sonde dont le faisceau est dans l'axe de celle-ci : (a) à la base ; (b) au milieu ; (c) à l'apex. En rose les PBP latérales prélevant uniquement la zone périphérique et en bleu les PBP médiolobaires prélevant la zone périphérique et la zone de transition antérieure. [69]

En cas de prostate de volume inférieur à 40 à 50 cm³, les deux biopsies médiolobaires de l'apex peuvent ne pas être pratiquées (schéma à dix biopsies). L'option de réalisation d'un schéma de biopsies initiales de plus de 12 prélèvements n'augmente pas significativement le taux de détection. En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie, intra- ou péri-prostatiques, des biopsies dirigées complémentaires peuvent être réalisées. Lorsque le toucher rectal et le PSA sérique sont très suspects d'un cancer localement avancé, étendu à l'ensemble de la glande (stade clinique T2c à T4), un seul prélèvement dans chaque lobe est suffisant. [69]

Lorsqu'il s'agit d'une deuxième série de biopsies, en cas d'atypie (atypical small acinar prolifération : ASAP) ou de doute diagnostique quant à la présence de cellules cancéreuses sur une première série de biopsies, une deuxième série est recommandée dans les trois à six mois. [70]

Tableau XII : Indications d'une deuxième série de biopsie en fonction du résultat de la première série.

Résultat d'une première série de biopsie	Deuxième série de biopsies	NP	Grade
ASAP	Indiquée	2	A
Lésions de PIN de haut grade étendues (≥ 3 biopsies)	Indiquée	2	A
Lésions isolées de PIN de haut grade sur une ou deux biopsies	Non Indiquée	2	A

Dans cette situation, le taux de détection de cancer par la deuxième série de biopsies est élevé, environ de 40 %. Le taux de cancer détecté est plus élevé lorsque les lésions d'ASAP sont associées à des lésions de néoplasie intra-épithéliale (PIN) (58 % versus 35 %) [71]. En cas de lésions isolées de PIN de haut grade, une deuxième série de biopsies n'est pas recommandée (niveau de preuve 2), sauf si la première série n'a pas été réalisée suivant un schéma étendu à 12 biopsies.

En cas d'augmentation persistante du PSA sérique, ou d'apparition d'une anomalie au TR, ou si la première série n'a pas été réalisée suivant un schéma étendu à 12 biopsies, une deuxième série de biopsies prostatiques est indiquée dans les mois ou années après la première. Il n'y a pas de consensus quant au meilleur délai entre les séries de biopsies. Le schéma à suivre lors d'une deuxième série de biopsies n'est pas validé. La deuxième série de biopsies devrait inclure quatre à six biopsies additionnelles, au niveau de l'apex antérieur et de la zone de transition en plus du schéma standard des 12 biopsies [69].

3. Biopsies ciblées :

En cas de deuxième série de biopsie, une IRM est indiquée notamment à la recherche de cancers de localisation antérieure.

Aucune étude prospective randomisée publiée n'a validé l'intérêt d'une IRM systématique avant une première série de biopsie et cette stratégie peut se heurter à des limites de ressources liées à l'accès à l'IRM, à la formation des radiologues à l'IRM prostatique et au coût. Néanmoins, plusieurs études ont montré que l'IRM multiparamétrique avant une première série de biopsie permet d'augmenter la détection des cancers significatifs et/ou agressifs (score de Gleason ≥ 7) grâce à la réalisation des biopsies ciblées sur les zones suspectes. Le meilleur schéma correspondrait à la combinaison des biopsies systématisées et des biopsies ciblées en cas d'anomalies suspectes à l'IRM avec une meilleure détection et une meilleure qualité d'échantillonnage. L'échographie est l'examen de référence pour la réalisation des biopsies ciblées sur les lésions suspectes détectées à l'IRM, soit par un guidage visuel (repérage cognitif), soit par des techniques de fusion d'images IRM échographie. [72, 73,74]

Les biopsies ciblées sous IRM sont techniquement plus difficiles, elles nécessitent une IRM interventionnelle dédiée, un matériel spécifique et ne sauraient pour le moment être proposées systématiquement en routine pour des raisons de coût et de disponibilité [75,76].

4. Complications liées aux biopsies de prostate :

A l'issue de la biopsie, le patient peut contracter une complication immédiate ou dans les jours suivant l'examen. Ces complications, le plus souvent sans gravité peuvent cependant dans certains cas être à l'origine d'hospitalisations. Une revue récente de littérature a montré que le risque d'hospitalisation dans les 30 jours suivant une PBP était significativement plus élevé que dans une population contrôle. Les complications infectieuses après les biopsies auraient augmenté ces dernières années bien que le taux de complications non infectieuses soit resté stables [77]. Une étude a été menée par Rosario utilisant un questionnaire rétrospectif reprenant toutes les complications possibles. Elle a déduit que 35 jours après les biopsies de prostate, 17,5 % des patients présentaient des symptômes infectieux [78]

Les autres complications rapportées après BP sont répertoriées dans le tableau suivant.

Tableau XIII : Complications de la biopsie de la Prostate

Complication après biopsies Prostatiques	Fréquence rapportée
Hémospemie	37%
Hématurie macroscopique	23%
Hématurie nécessitant une hospitalisation	0.4%
Rectorragie	3%
Infections fébriles	3%
Épididymite	0.4%
Rétention aiguë d'urines	0.2%
Majoration des SBAU	25%

5. Classification :

5.1. Score de Gleason :

Le score de Gleason est un élément primordial de la décision thérapeutique dans le cancer de la prostate. Il est évalué à partir de biopsies prostatiques et sur la pièce opératoire après prostatectomie radicale. Il s'agit d'une classification histopronostique reconnue internationalement qui permet d'évaluer l'agressivité et l'évolutivité de la tumeur, en fonction du degré de différenciation des cellules. Il est en corrélation étroite avec le risque de franchissement capsulaire, de marges positives et d'envahissement des vésicules séminales.

Le score de Gleason est un système fondé sur l'architecture tumorale qui additionne les grades des deux contingents les plus représentés volumétriquement, allant du grade 1 au grade 5 (du plus au moins différencié) : on obtient alors un score allant de 2 à 10 (Figure 9) le score 2 étant une tumeur très proche du tissu sain.

Il est indispensable de préciser en plus du score final les deux scores majoritairement représentés, en notant le score majoritaire en premier. Il est important de différencier une tumeur de Gleason 7 dont le grade 4 prédomine d'une tumeur de Gleason 7 où le grade 3 prédomine. En effet, ces deux tumeurs n'auront pas la même agressivité.

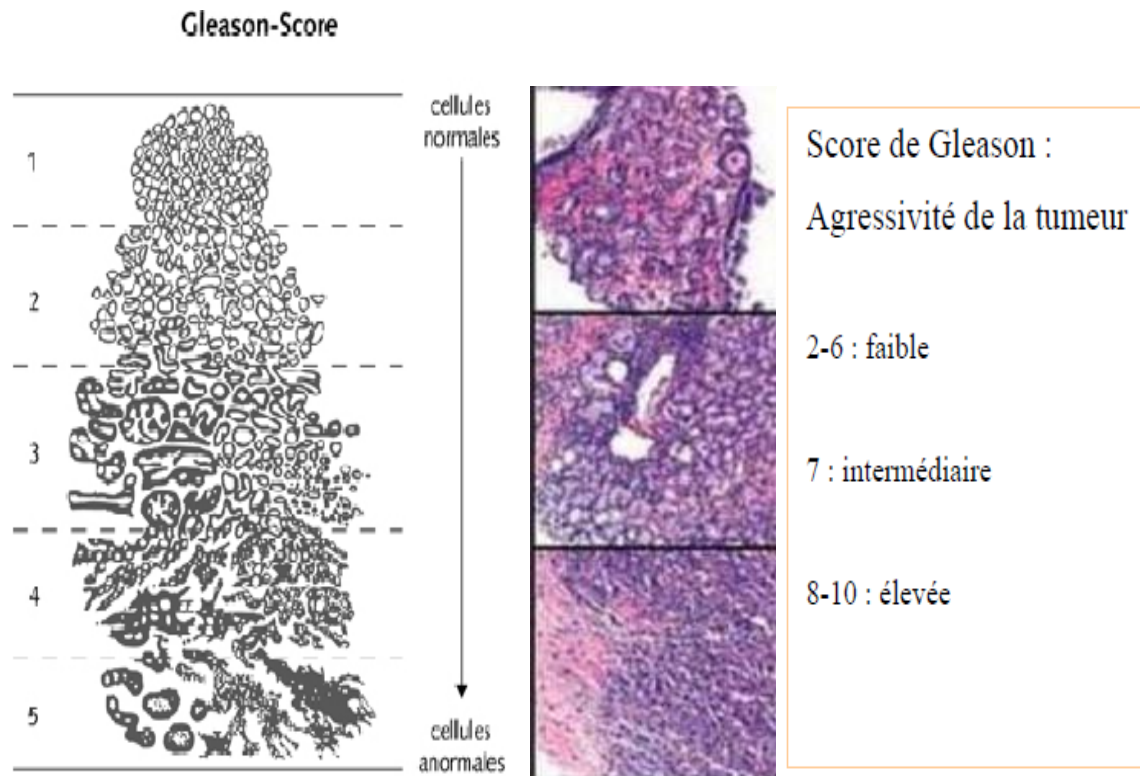


Figure 9 : Les différents grades du score de Gleason.

5.2. Classification TNM :

Cette classification est utilisée pour caractériser l'étendue du cancer au moment du diagnostic.

- La lettre T désigne la tumeur et en décrit l'extension.
- La lettre N concerne les ganglions et précise leur atteinte ou non et l'importance de cette atteinte.
- La lettre M indique la présence ou l'absence de métastases à distance.

Pour chaque tumeur deux classifications peuvent être données, la classification clinique TNM, ou cTNM, et la classification histopathologique post-opératoire, pTNM :

- la classification cTNM s'appuie sur les données disponibles en pré-thérapeutique, basées sur l'examen clinique, les biopsies et les examens complémentaires (imagerie). Cette classification permet le choix du traitement.

- la classification pTNM complète la classification TNM en tenant compte des renseignements supplémentaires apportés par le geste chirurgical et l'examen histopathologique de la pièce opératoire. La définition du pN implique une exérèse appropriée des ganglions concernés. La classification pM implique un examen histologique de la métastase. La classification pathologique est utilisée pour décider du choix d'un traitement adjuvant, pour évaluer le pronostic et l'évolution. S'il existe un doute pour classer une tumeur selon les critères TNM, on choisira la catégorie inférieure.

S'il existe plusieurs tumeurs dans le même organe, on classera la tumeur qui a le T le plus élevé et on pourra indiquer entre parenthèses le nombre ou la lettre « m » en cas de tumeur multiple.

Dans plusieurs cas des subdivisions existent pour obtenir une plus grande précision. Cela est particulièrement utile dans certaines localisations urologiques (par exemple T1a et T1b pour les tumeurs de la prostate).

Une autre notion importante est celle de la présence ou non de reliquat tumoral après exérèse chirurgicale qui est mentionné par la lettre R.

- Rx reliquat non évaluable
- R0 pas de tumeur résiduelle
- R1 reliquat tumoral microscopique
- R2 reliquat tumoral macroscopique

Le stade TNM doit bien entendu obligatoirement figurer dans les éléments du dossier d'un patient pris en charge pour une tumeur cancéreuse.

La classification TNM peut également être insuffisamment précise, et elle ne tient par exemple pas compte des facteurs de risque dans les tumeurs de la prostate, qui sont de plus en plus utilisés pour guider les indications des traitements [79, 80,81]

**Tableau XIV : Tableau récapitulatif de la classification TNM issu de la septième édition
De l'UICC de 2009. [80]**

Tumor

To : absence de tumeur	T1 : tumeur non palpable et non visible à l'imagerie	T2 : tumeur limitée à la prostate	T3 : Extension extra capsulaire	T4 : Extension à d'autres organes adjacents
	T1a : Tumeur occupant moins de 5% du tissu prélevé	T2a : Tumeur de taille inférieure à la moitié d'un lobe	T3a : Extension tumorale extra capsulaire	
	T1b : Tumeur occupant plus de 5 % du tissu prélevé	T2b : Tumeur occupant plus de la moitié d'un lobe	T3b : extension tumorale au niveau des vésicules séminales.	
	T1c : Tumeur découverte en raison d'une élévation du taux de PSA	T2c : Tumeur atteignant les deux lobes		

Nodes

N0 : Absence de ganglions	N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)
----------------------------------	--

Metastasis

M0 : absence de métastases	M1 : métastases à distance
	M1a : ganglions non régionaux
	M1b : ganglions osseux
	M1c : autres sites

5.3. Classification d'AMICO

Cette classification permet d'évaluer le risque évolutif des formes localisées. Elle permet de classer le risque de rechute en 3 grades différents :

- un risque faible défini par un score TNM inférieur ou égal à T2a, un score de Gleason inférieur ou égal à 6 et une valeur du PSA inférieure ou égal à 10 ng/ml .

- un risque intermédiaire défini par un score TNM égal à T2b, un score de Gleason de 7 ou une valeur du PSA comprise entre 10 et 20 ng/ml.
- un risque élevé défini par un score TNM supérieur à T2c, un score de Gleason supérieur ou égal à 8 et une valeur du PSA supérieure à 20 ng/ml.

6. Facteurs pronostiques

Ces facteurs reposent sur une évaluation clinique, biologique, anatomopathologique et d'imagerie afin d'évaluer le risque évolutif de la tumeur [70]

- Clinique : le toucher rectal permet de déterminer pour les tumeurs avancées, le risque évolutif.
- Biologique : la valeur du PSA, et surtout son temps de doublement, permettent d'évaluer le risque évolutif de la pathologie. Le dosage de la testostérone sérique et les marqueurs urinaires tel que le PCA3 et le gène de fusion de TMPRSS-2 sont discutés pour définir le risque évolutif.
- Anatomopathologique : le score de Gleason permet une évaluation optimale du risque évolutif car l'analyse des pièces de prostatectomie fournit des informations évidentes sur le caractère agressif de la tumeur.
- Imagerie : L'IRM prostatique permet d'orienter les zones de prélèvements au niveau des zones suspectes lors de biopsie. La cartographie obtenue révélera les zones à traiter lors de traitement par chirurgie, radiothérapie ou même en cas de surveillance active.

7. Place de l'IRM dans la biopsie prostatique :

7.1. Technique :

L'IRM prostatique peut être effectuée à 1,5 ou à 3 Tesla. Elle doit être multiparamétrique avec des séquences morphologiques T2 (plan axial et sagittal) et des séquences fonctionnelles de perfusion et de diffusion (à haute valeur de $b \geq 1400$).

L'examen peut être effectué avec une antenne endorectale, avec une antenne externe, ou en couplant ces deux antennes. Une préparation rectale est indispensable pour obtenir une vacuité rectale, une injection d'un antispasmodique est également possible.

7.2. Interprétation :

Le compte rendu doit être détaillé avec :

- La mesure du volume prostatique.
- La description de chacune des zones suspectes (ou cibles) identifiée et analysée de façon objective (avec la dernière version du score *Prostate Imaging Reporting and Data System* [PI-RADS] disponible) et subjective (Likert) avec une échelle de suspicion allant de 1 à 5 (1 normal, 2 probablement normal, 3 équivoque ou douteux, 4 suspect et 5 très suspect). [82]
- Le bilan d'extension locorégional (ce qui peut poser un problème dans le cas où l'IRM est effectuée avant une première série de biopsies, puisque le diagnostic de cancer n'a pas été posé).
- Un schéma standardisé à 27 secteurs reprenant les cibles avec leur localisation et leur score de suspicion et idéalement une planche résumée.

7.3. Cartographie tumorale et performances :

La performance de l'IRM-mp dépend de l'agressivité tumorale et du volume tumoral avec une très bonne sensibilité pour les scores de Gleason ≥ 7 . Les cancers de petit volume $< 1 \text{ cm}^3$ et bien différenciés (score de Gleason ≤ 6) sont plus difficiles à détecter. Dans une étude récente, le taux de détection des cancers de petit volume ($0,5\text{--}1 \text{ cm}^3$) avec un score de Gleason ≤ 6 était de 82 % alors qu'il était de 85 % à volume égal pour les scores de Gleason ≥ 7 . De même, pour des tumeurs $> 1 \text{ cm}^3$, le taux de détection était de 84 % pour les scores de Gleason ≤ 6 contre 88 % pour les scores de Gleason ≥ 7 . [83]

L'IRM prostatique est un examen performant pour la détection des lésions « cliniquement significatives ».

7.4. Détection du cancer : place de l'IRM avant les biopsies :

Les biopsies ciblées sur les anomalies à l'IRM permettent de détecter plus de lésions significatives avec une meilleure estimation de la longueur tumorale et du score de Gleason. Avant une première série de biopsie, il a été montré que la performance des biopsies ciblées était supérieure pour la détection de cancer significatif. Une récente méta-analyse concluait qu'il n'y avait pas assez d'argument actuellement pour valider la place de l'IRM avant une première série de biopsies, mais qu'elle était par contre très rentable en cas de deuxième série de biopsies avec un taux de détection des cancers significatifs nettement supérieur à celui des biopsies systématisées.[84]

IV. Les nouveaux marqueurs biologiques dans cancer de la prostate :

1. Le Marqueur PCA3 : du gène au test urinaire

1.1. 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 [85]. Le gène PCA3DD3 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'HBP [85]. 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 [85]. 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 [86]. 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 [87]

1.2. 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 persistance. Les autres situation 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 à l'heure actuelle l'un des tests les plus aboutis. [88]

1.3. Réalisation du test urinaire PCA3 :

a. 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 (Fig10) [86]

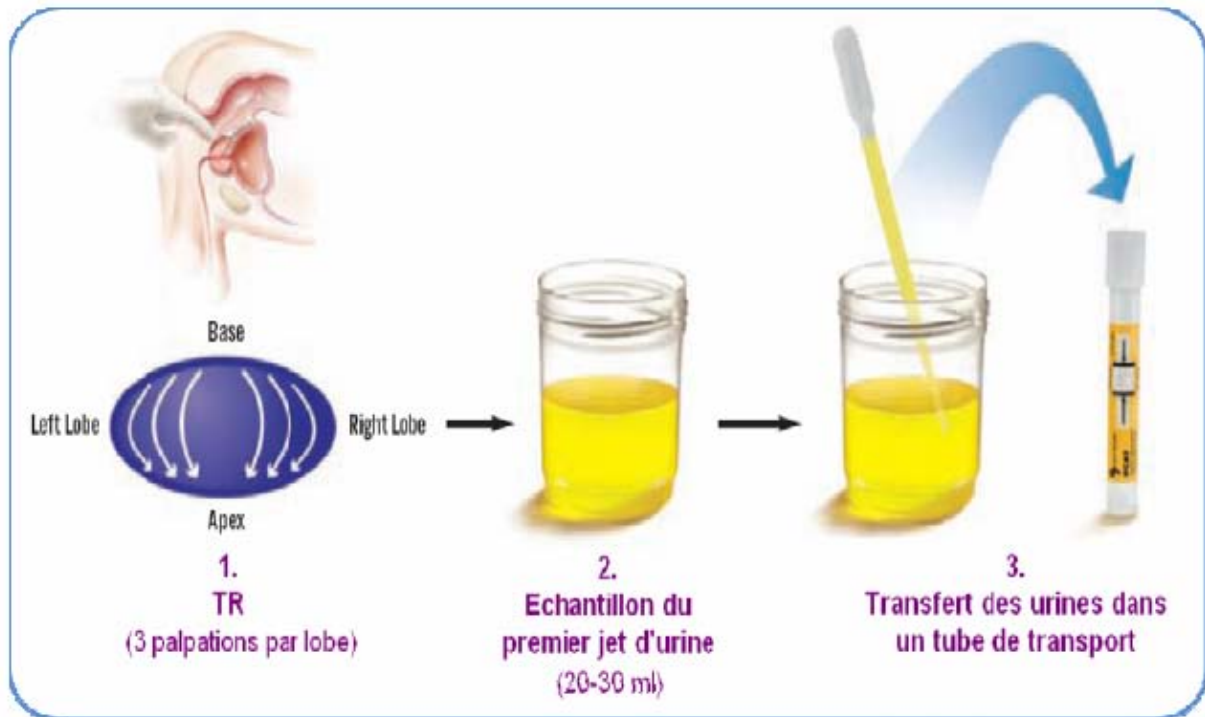


Figure 10: Modalités de prélèvement des urines pour la réalisation du test urinaire PCA3 [86]

b. Etapes de quantification du PCA3

Trois techniques d'amplification ont été successivement utilisées 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 DiagnoCure (kit uPM3™), et la TMA (ou transcription-mediated amplification), commercialisée par HologicGen-Probe (kit ProgenSA® ou Aptima® PCA3 Assay).

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) (Fig 11). [89]

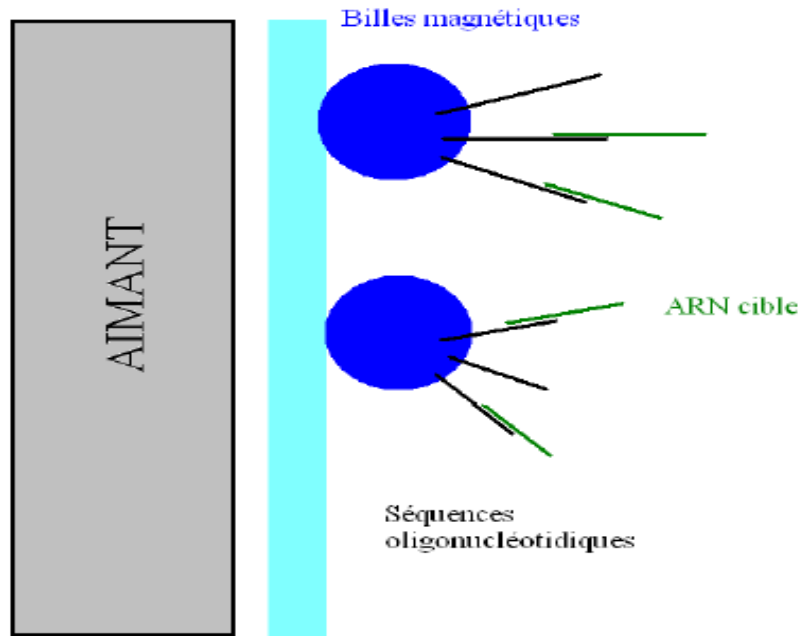


Figure 11 : Capture de l'ARN cible par des billes magnétiques recouvertes de séquences nucléotidiques complémentaires.

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 ARNpolymérase), et des nucléotides (Fig 12).

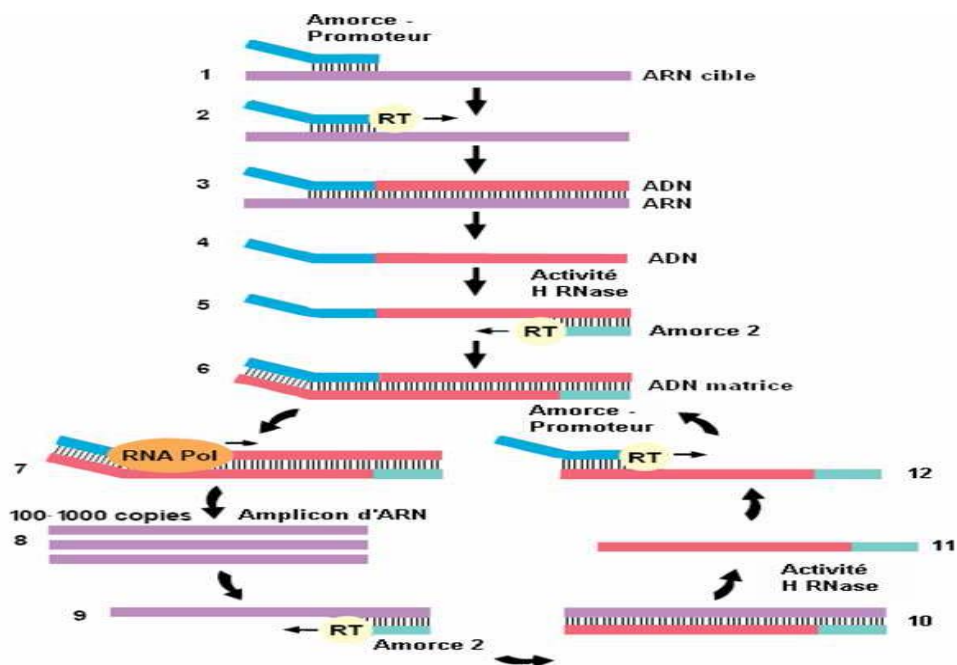


Figure 12 : Amplification de l'ARN cible par TMA (Transcription Mediated Amplification) [89]

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 (Fig13) [89]

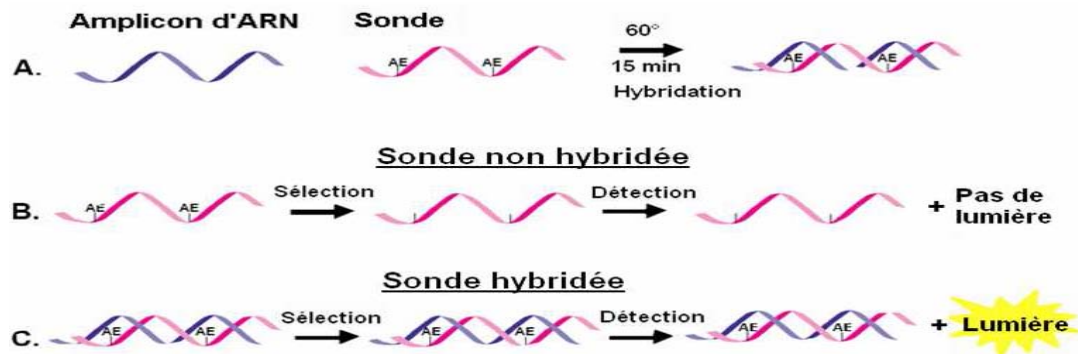


Figure 13 : Détection de l'ARN cible par HPA (Hybridation Protection Assay) [89]

c. La validation du test PCA3 urinaire :

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 Progenesa® 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 [86]

1.4. Intérêt clinique du test urinaire PCA3 :

a. 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 [8]. Plus de 10 ans se sont écoulés et près de 80 études ont été publiées. 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 [90] 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 TR anormal. D'autres critères d'inclusion sont parfois retenus comme un antécédent familial de cancer prostatique, un ATCD personnel de lésion prostatique préneoplasique (type HGPIN, 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 ATCDs 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...

Ainsi, contrairement à la concentration sérique du PSA, le score PCA3 urinaire n'est pas corrélé au volume prostatique [91,92]. 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 [93]. 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 [93,8]

On peut cependant affirmer que pour une sensibilité donnée, le test PCA3 apporte toujours une meilleure spécificité que le PSA sérique [93] (comme cela a été démontré dès la première publication clinique. [8]

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 % [93]. 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) [93,94].

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 [8,95-97]

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 [96,98]. 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 [90]

b. Points évoqués dans la littérature concernant le PCA3 :

Il existe aussi des points en cours d'acquisition [90], 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 [99] ou chroniques [100]
- Le score PCA3 n'apparaît pas influencé par la prise d'un inhibiteur de la 5 α -réductase qui bloquent l'enzyme responsable de la conversion, dans les tissus cibles, de la testostérone en sa forme active : la di-hydrotestostérone) [101 ,102]. Par contre, le taux d'échantillons informatifs semble logiquement être réduit. [101]
- Le score PCA3 n'apparaît pas modifié par la réalisation récente d'une série de biopsies prostatiques [103].
- Le score PCA3 semble positivement corrélé à l'âge : sa valeur augmente proportionnellement avec l'âge des patients [104,105]. 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 [104].
- Le score PCA3 augmenterait en cas de lésion prostatique pré-néoplasique (HGPIIN ouASAP), avec une valeur moyenne intermédiaire entre celle observée chez les patients avec PBP négative et les patients avec présence de cancer sur les biopsies [106].
- Le score PCA3 moyen serait plus important chez les patients Noirs, à l'origine de quelques difficultés d'interprétation [107].

-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 [110]. La nécessité de prendre en compte le score PCA3 conjointement à des critères clinicobiologiques aboutit à la construction de nomogrammes [109,112-115]

2. Autres Marqueurs biologiques émergents :

2.1. La humankallicrein-related peptidase 2 :

L'hK2 (aussi connue sous le nom de humankallicrein-related peptidase 2) est une sérine protéase de la même famille de gènes que le PSA. Comme le PSA, avec lequel elle présente une homologie de 80 %, elle est sécrétée par la prostate de façon spécifique. En dépit de leurs similitudes structurelles, l'hK2 et le PSA diffèrent dans leur activité enzymatique. Les taux de hK2 dans les tissus prostatiques, le sperme et le sérum sont ainsi inférieurs à 2 % des taux de PSA, même si l'expression des ARNm de hK2 n'atteint que 50 % des taux d'expression des ARNm du PSA total. De la même façon que le PSA, l'hK2 sérique est présente sous deux formes dans le sang : l'une liée à différents inhibiteurs de protéase et l'autre (prépondérante) libre dans la circulation. Plusieurs études ont montré que, lorsqu'il est utilisé conjointement avec le PSA libre et total, le taux d'hK2 sérique permet d'améliorer sa valeur prédictive positive dans le dépistage du Ca [116] Il a également été suggéré que hK2 pouvait être associée à un grade de Gleason plus haut, une extension extracapsulaire et un taux plus élevé de récurrence biologique chez les patients traités par prostatectomie radicale [117]. Toutefois, cette constatation n'a pas été validée par d'autres auteurs.

2.2. L'early prostate cancer antigen (EPCA):

L'EPCA est une protéine de la matrice nucléaire dont l'expression est liée au processus de la carcinogenèse prostatique. Dhir et al. ont montré que la mesure des anticorps anti-EPCA sur les échantillons biopsiques prostatiques négatifs permettait de prédire la positivité des

biopsies prostatiques du patient cinq ans plus tard [118]. Les analyses immuno-histochimiques ont révélé une sensibilité et une spécificité de plus de 80 % de la technique pour la détection du CaP [118]. Par la suite, le même groupe a élaboré un test Elisa pour mesurer l'EPCA dans le plasma comme marqueur pour la détection précoce du CaP. La sensibilité de ce test EPCA chez les patients présentant un CaP était de 92 % et la spécificité était de 94 % [119]. L'EPCA a également permis de faire la différence entre cancers localisés et cancers métastatiques avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,89 [119]. De larges études multicentriques sont attendues pour confirmer ces données prometteuses.

2.3. L'activation du plasminogène urokinase (uPA) :

L'activation de l'uPA présente un intérêt dans la recherche de biomarqueurs du CaP car elle intervient dans différentes phases du développement tumoral, et plus particulièrement dans la dégradation de la matrice extracellulaire lors de la progression tumorale. Le précurseur inactif de la sérine protéase uPA se lie à un récepteur de la surface cellulaire soluble et spécifique (uPAR), ce qui induit la transformation du plasminogène en plasmine. La plasmine dégrade par la suite un large éventail de protéines de la matrice extracellulaire via l'activation d'une cascade de protéases. Steuber et al. ont récemment montré que la présence d'uPAR sur des biopsies prostatiques de patients présentant une élévation du PSA permettait de prédire de façon statistiquement significative la présence d'un CaP [120]. Les études immunohistochimiques réalisées sur des pièces de prostatectomie radicale ont révélé que la surexpression à la fois de uPA et de son inhibiteur (PAI-1) était associée à un taux accru de récurrence biologique [121].

Au niveau sérique, de la même façon, chez les patients présentant un taux de PSA supérieur à 2 ng/mL, les taux de récepteurs solubles uPAR et de PSA libre avant biopsie de la prostate ont permis d'améliorer la précision des modèles de régression pour la prédiction du CaP [120]. uPA et uPAR pourraient aussi avoir une valeur pronostique. Une augmentation des concentrations des différentes formes de uPA est associée à un mauvais pronostic dans différents [121]. Dans le cancer de la prostate, des taux élevés d'uPA et d'uPAR circulants ont été

retrouvés de façon statistiquement significative associés à un stade avancé de la maladie et à la présence de métastases osseuses. Dans une étude de 423 patients traités par prostatectomie radicale, le taux d'uPA plasmatique préopératoire était un puissant prédicteur de la récurrence biologique [122]. L'uPA et l'uPAR préopératoires ont ainsi été associés à la récurrence biologique et au développement de métastases à distance, suggérant une association avec une maladie métastatique occulte au moment de la thérapie locale. En outre, une élévation des taux plasmatiques d'uPA et d'uPAR chez les patients présentant un CaP semble être en partie causée par une libération locale à partir de la prostate. De grandes études multi-institutionnelles sont actuellement en cours pour valider le rôle potentiel de l'uPA et de l'uPAR comme marqueurs du CaP métastatique.

2.4. Le transforming growth factor-beta 1 (TGF-1) et l'Interleukine-6 (IL-6) :

Le TGF B1 est un facteur de croissance impliqué dans la régulation de plusieurs mécanismes cellulaires dont la prolifération, la réponse immunitaire, la différenciation et l'angiogenèse. Le TGFB1 favorise la progression des cellules dans les modèles de CaP et son expression locale a été associée à la présence d'un plus haut grade tumoral et à la présence de métastases chez les patients présentant un CaP [123]. Plusieurs études ont montré que des taux élevés de TGFB1 circulants sont associés à la progression du CaP ainsi qu'à la présence de métastases occultes ou documentées et à la progression biologique du cancer [123]. L'IL-6 est une cytokine ayant des effets variables sur les mécanismes immunitaires et hématopoïétiques. Des études réalisées in vitro et in vivo ont montré que l'IL-6 et son récepteur (IL-6R) étaient exprimés dans le CaP. Plusieurs auteurs ont rapporté que des taux sériques élevés d'IL-6 et d'IL-6R étaient associés à une évolution métastatique de la maladie et au développement de son hormono-résistance, et ont suggéré que l'IL-6 pourrait prédire la progression et la survie des patients porteurs d'un CaP.[124]

Sur la base de ces constatations, Kattan et al. ont développé et validé de façon interne un modèle pronostique incorporant le TGFB1 et l'IL-6R dans un nomogramme visant à prédire la

récidive biologique après prostatectomie radicale. Cette combinaison de marqueurs sériques aux paramètres cliniques classiques a ainsi permis d'améliorer la valeur prédictive du nomogramme de 75 à 84 %. Une étude réalisée sur une cohorte prospective indépendante de 423 patients traités par prostatectomie radicale a permis la validation externe de ce nomogramme préopératoire prédictif de la récurrence biologique en estimant sa précision à 87,9 % contre 71,1 % pour le nomogramme standard ($p < 0,001$) [125]

2.5. L'Endoglin :

L'Endoglin ou CD 105 est une glycoprotéine transmembranaire de 90 acides aminés qui est généralement exprimée par les cellules endothéliales vasculaires. Fonctionnellement, c'est un co-récepteur des transforming growth factors B1 (TGFB1) et B3 (TGFB3), qui module la réponse cellulaire au TGFB dans les étapes précoces de la prolifération des cellules endothéliales. Son rôle essentiel dans l'angiogenèse a incité les enquêteurs à évaluer le rôle de l'Endoglin dans la progression du cancer.

Dans le CaP, l'Endoglin est préférentiellement trouvée sur les néo-vaisseaux et une analyse immuno-histochimique a mis en évidence une association entre l'expression de l'Endoglin et la progression de la maladie [126]

Les taux urinaires d'Endoglin permettraient de distinguer les patients porteurs d'un CaP des patients sains et pourraient aider à la stratification de la maladie [127 ,128]

Ainsi, les taux plasmatiques d'Endoglin préopératoires sont-ils associés à la présence de métastases aux ganglions lymphatiques régionaux [127 ,128] et à des caractéristiques reconnues d'agressivité du CaP telles que la présence de marges chirurgicales, un plus haut score de Gleason, ou un plus haut taux de récurrence biologique après prostatectomie radicale [128].

L'utilisation du taux plasmatique d'Endoglin préopératoire pourrait aider à décider si, et avec quelle extension, il est nécessaire de réaliser un curage ganglionnaire chez un patient en particulier, ainsi que l'identification préopératoire des patients à risque de progression de la maladie. D'autres investigations sont nécessaires pour valider l'Endoglin comme biomarqueur

sérique utile chez les hommes présentant un CaP et pour élucider le rôle de ce biomarqueur dans la progression du CaP.

2.6. Gènes de fusion :

Tomlins et al. ont découvert en 2005 qu'une majorité des cancers de la prostate exprimaient des gènes de fusion TMPRSS2 et ETS .[129]

Le gène TMPRSS2 code pour une sérine protéase des cellules prostatiques et son expression est régulée par les androgènes. Les gènes ETS codent pour des facteurs de transcription de la différenciation cellulaire et de la cancérogénèse. Ainsi l'aberration génique associe des facteurs oncogéniques à un promoteur androgéno-régulé. La découverte des gènes de fusion dans le cancer de la prostate est susceptible d'en modifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Ils sont devenus les aberrations géniques les plus fréquentes des tumeurs humaines décrites à ce jour car ils cumulent leur forte fréquence dans cette maladie à la forte incidence de la maladie [130].

La détection des gènes de fusion prostatique peut se faire par FISH ou RT-PCR sur échantillon urinaire, avec des performances de prédiction de la maladie jamais constatées auparavant. Ces résultats sont particulièrement remarquables dans l'étude de Rice et al. car il s'agit d'une population de diagnostic difficile avec PSA inférieur à 4 ng/ml (Fig14) [131]

Sur le plan thérapeutique, la découverte des gènes de fusion pourrait marquer le début de l'utilisation des thérapies ciblées dans le cancer de la prostate, de la même manière qu'avec la découverte d'un gène de fusion (BCR-ABL) dans la leucémie lymphoïde chronique.

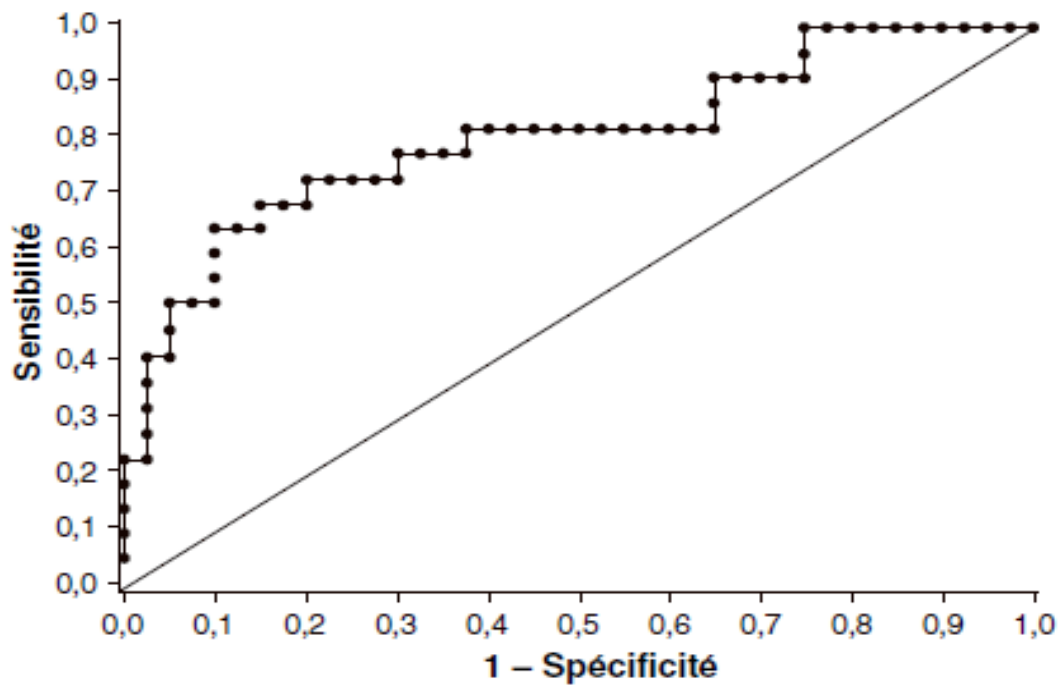


Figure 14 : Courbe ROC du score ETS-related gene (ERG) de prédiction de biopsie positive, dans une population caucasienne avec PSA < 4 ng/ ml.

Tableau XV : récapitulatif des différents nouveaux marqueurs.

<p>PHi</p>	<p>Test sanguin $PHI = [-2]pro-PSA / PSA$ libre $\times \sqrt{PSA}$ total Approbation : EMA et FDA Marquage CE - 2009</p>	<p>Pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une biopsie prostatique (BP), à une surveillance active ou à une prostatectomie totale (PT) (niveau de preuve élevé). Valeur ajoutée par rapport aux paramètres conventionnels (PSA, cliniques) (niveau de preuve élevé). Intérêt pronostique dans la pratique clinique à considérer au regard de sa valeur discriminante (OR = 3-5).</p>
<p>4Kscore</p>	<p>Test sanguin Combinaison dans un algorithme de résultats de 4 kallikréines et de données cliniques En attente d'accréditation Clinical Laboratory Improvement Amendment (CLIA)</p>	<p>Pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une BP (niveau de preuve élevé). Permettrait la prédiction de l'agressivité tumorale sur pièce de PT (niveau de preuve intermédiaire). Pouvoir discriminant similaire à celui de l'index PHi et supérieur à celui du PSA total. Intérêt en pratique clinique limité en raison de l'absence de données suggérant l'indépendance du 4Kscore par rapport aux variables clinico-pathologiques conventionnelles. Chez les patients candidats à une PT : valeur pronostique de métastases tardives, supérieure au PSA total (niveau de preuve faible).</p>
<p>MiPS (PCA3 + T2 score)</p>	<p>Test urinaire (massage prostatique) Score PCA3 : concentration de l'ARN du PCA3 / PSA T2 score : concentrations des ARNm TMPRSS2 : ERG / PSA PCA3 : approbation FDA T2 score : accréditation CLIA</p>	<p>Pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une BP (niveau de preuve faible). Valeur discriminante élevée et valeur ajoutée par rapport aux variables conventionnelles (niveau de preuve faible). Impact clinique limité car le caractère « indépendant » par rapport aux autres variables conventionnelles n'a pas été évalué. Chez les patients potentiellement candidats à une PT : prédiction de cancer agressif, sans que le caractère « indépendant » de cette valeur soit démontré.</p>

Tableau XV : récapitulatif des différents nouveaux marqueurs.

Oncotype DX (GPS)	<p>Test tissulaire (PT ou BP) Signature moléculaire de 17 gènes (12 spécifiques du cancer et 5 de référence) Accréditation CLIA et <i>College of American Pathologists</i>(CAP). Non approuvé par la FDA</p>	<p>Permettrait la reclassification des patients candidats à une surveillance active (SA). Cette valeur discriminante est indépendante des variables cliniques conventionnelles (niveau de preuve intermédiaire) et pourrait conférer une valeur ajoutée à ces mêmes variables (niveau de preuve faible). Valeur pronostique de la progression biochimique après prostatectomie totale (niveau de preuve faible).</p>
Prolaris	<p>Test tissulaire (PT ou BP) Signature moléculaire de 46 gènes (31 spécifiques du cancer et 15 de référence) Accréditation CLIA et CAP Marquage CE</p>	<p>Permettrait de prédire la progression biochimique à 10 ans après prostatectomie, chez les patients à risque clinique faible (niveau de preuve intermédiaire). Valeur pronostique de la mortalité spécifique du cancer de la prostate à 10 ans après traitement conservateur.</p>
Decipher	<p>Test tissulaire (PT) Signature moléculaire de 22 gènes Accréditation CLIA</p>	<p>valeur pronostique indépendante en termes de survenue de métastases après PT ou après progression biochimique ou après radiothérapie adjuvante (niveau de preuve faible). Permettrait de prédire la progression biochimique et la mortalité spécifique du cancer de la prostate (niveau de preuve faible). L'impact clinique est toutefois limité par la faible amplitude de cette discrimination et par l'absence de données ayant démontré sa valeur ajoutée par rapport aux variables conventionnelles et par rapport aux nomogrammes existants.</p>



I. TYPE DE L'ETUDE :

Notre étude est un travail prospectif réalisé au service d'urologie de l'Hôpital militaire Avicenne de Marrakech, portant sur 12 cas.

II. Période de l'étude :

Le recrutement des patients s'est déroulé entre Mars 2016 et Janvier 2017

III. Critères d'inclusion:

Tous les patients avec une espérance de vie supérieure à 10 ans et chez qui une suspicion d'un cancer de la prostate persistait malgré une ou plusieurs séries de biopsies de la prostate négatives. En effet, le doute sur la présence d'un éventuel cancer était évoqué devant un toucher rectal suspect et/ou un taux de PSA sérique qui restait au-dessus de 4 ng/ml.

IV. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de l'étude tous les patients présentant une hypertrophie de la prostate sous traitement par un inhibiteur de la 5-alfa réductase, en l'occurrence le finastéride et les patients ayant nécessité une résection endoscopique de la prostate pour une hypertrophie prostatique très symptomatique

V. Limites de l'étude :

L'échantillon de petite taille est dû essentiellement au coût élevé du kit d'examen, ce dernier qui, non encore remboursé reste un examen cher dans un pays en voie de développement, sans oublier que la population cible est de niveau socio-économique moyen, ainsi la possibilité d'un 2ème dosage de PCA3 n'était pas possible.

VI. Déroulement de l'étude :

1. Etape clinique et para-clinique :

Tous les patients répondant aux critères d'inclusion avaient bénéficié d'un second dosage de PSA total et du rapport PSA libre/total à 3 ou 4 mois de la dernière série de biopsie négative.

Un test du PCA3 urinaire a été effectué avant la réalisation d'une nouvelle série de biopsie échoguidée de la prostate.

Il s'agissait pour l'ensemble des patients de réaliser, après une antibioprophylaxie à base d'une monoprise de 500 mg d'une fluoroquinolone et après une préparation rectale par un lavement évacuateur, de prélever, sous repérage échographique, 12 carottes biopsiques selon le schéma recommandé par les sociétés savantes, à savoir 4 carottes à la base, 4 à la partie moyenne et 4 à l'apex. Des carottes supplémentaires étaient prélevées si un nodule hypoéchogène était visualisé à l'examen échographique.

Les carottes étaient fixées chacune séparément dans du formol et adressées pour étude histologique.

L'échographie endorectale permettait de mesurer pour l'ensemble des patients le volume de la glande prostatique.

Les données histologiques étaient collectées. Il s'agissait pour chaque patient avec des biopsies positives de noter le score de Gleason, le nombre de carottes envahies, le pourcentage de la longueur envahie pour chaque carotte positive, l'existence d'une atteinte capsulaire ou d'un engainement péri-nerveux.

Enfin, il restait à établir la corrélation entre ces biopsies positives et le taux du PCA3 urinaire.

2. Etape biologique : le PCA3 urinaire

Plusieurs kits ont été commercialisés et mis à disposition des laboratoires ; notre kit utilisé dans l'étude est le kit ProgenSA® ou Aptima® PCA3 Assay, commercialisée par HologicGen-Probe.

2.1. Prélèvements urinaires :

Tous les échantillons urinaires ont été prélevés selon les mêmes modalités, en utilisant des tubes de transfert spécifiques qui ont été acheminés sans délai dans le laboratoire.

Un toucher rectal appuyé a été réalisé systématiquement avant le recueil urinaire de façon à favoriser l'émission de sécrétions et de cellules prostatiques dans les urines, selon une procédure standardisée : appui ferme sur la prostate (suffisant pour déprimer la surface de 1cm), de dehors en dedans avec 3 passages par lobe prostatique. Le premier jet urinaire (20–30 mL) suivant ce toucher rectal a été alors recueilli, puis homogénéisé par retournement (x5) avant de transférer 2,5 ml dans le tube ProgenSATM PCA3 contenant un milieu de transport spécifique contenant un tampon de lyse cellulaire et un stabilisateur d'ARN, permettant l'acheminement à température ambiante jusqu'au laboratoire (ProgenSA Urine Specimen Transport Kit®, Gen-Probe), dans les 4 heures maximum suivant le recueil, en attendant les urines sont conservées entre +2 °C et +8°C.

Les urines sont par la suite Stabilisés le tube de transport spécifique ProgenSATM PCA3 :

- 7 jours entre + 8 °C et + 30 °C
- 14 jours entre + 2 °C et + 8 °C
- 90 jours à - 20 °C

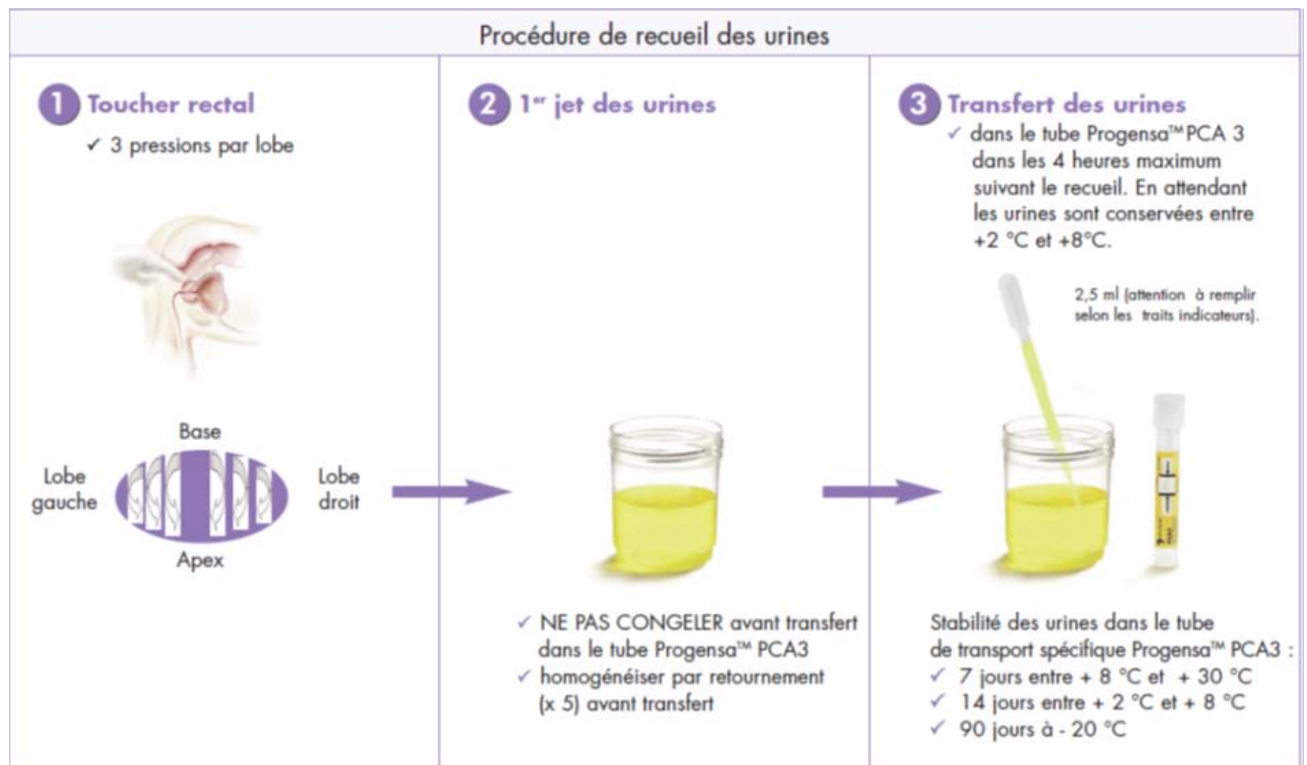


Figure 15 : Procédure de recueil des urines

2.2. Le Test urinaire :

Le ProgenTM PCA3 Assay est constitué de deux kits d'amplification d'acides nucléiques permettant de quantifier simultanément les ARN du PCA3 et les ARNm du PSA présents dans les échantillons urinaires. Le test combine les technologies de capture de l'ARN cible par TCS (Target Capture System), de la TMA (Transcription-Mediated Amplification) et de l'HPA (Hybridization Protection Assay).

Le calcul du nombre de copies d'ARNm du PSA a été quantifié en parallèle selon la même technique. Produit par toutes les cellules prostatiques, il représente en effet une évaluation du nombre de cellules prostatiques réellement récupérées dans les urines.

La présence en quantité insuffisante de copies d'ARN du PSA (<10 000 copies) signifie que l'échantillon est trop pauvre en cellules prostatiques pour être informatif. Le score PCA3 n'a alors pas pu être calculé.[8, 85, 132-138]

2.3. Interprétation des résultats :

Le PCA3 quantifie systématiquement et séparément les ARNm du PCA3 et du PSA.

Le résultat est rendu sous forme d'un score PCA3, égal au rapport $:(\text{ARNm PCA3}/\text{ARNm PSA}) \times 1000$

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

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

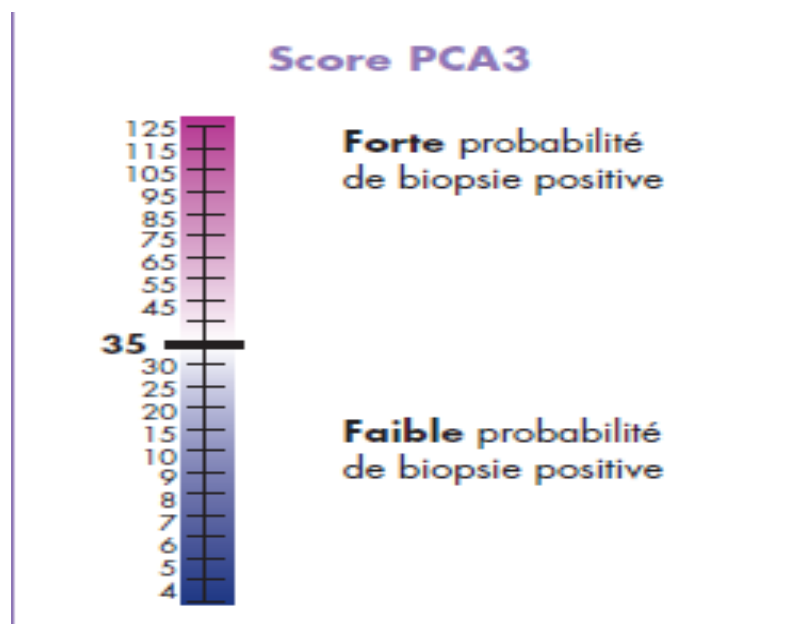


Figure 16 : interprétation du résultat selon le seuil 35

2.4. Mesure des paramètres :

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

a. La spécificité :

La spécificité d'un test est sa capacité à identifier correctement les individus qui ne sont pas atteints par la maladie. [139]

b. La sensibilité :

La sensibilité d'un test est sa capacité à détecter les cas d'une maladie. [139]

		Maladie	
		Présente	Absente
TEST	+	VP	FP
	-	FN	VN
		Sensibilité $\frac{VP}{VP + FN}$	Spécificité $\frac{VN}{VN + FP}$

Figure 17 : Mesure des performances diagnostiques d'un test : sensibilité et spécificité

c. La valeur prédictive positive (VPP) :

On appelle VPP, la probabilité d'être malade lorsque le résultat est positif. [139]

d. La valeur prédictive négative (VPN) :

On appelle VPN, la probabilité d'être sain lorsque le résultat est négatif. [139]

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

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

Figure 18 : Formules des VPP et VPN, où p représente la prévalence de la maladie.

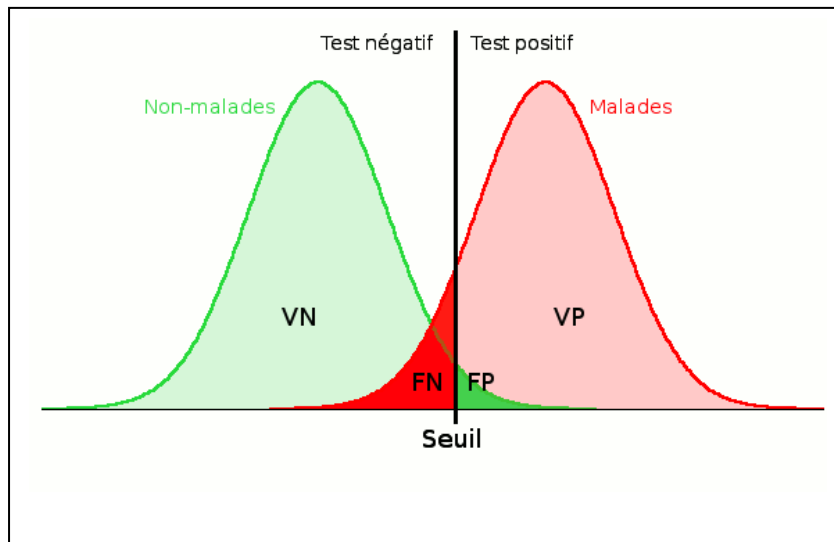


Figure 19: Graphique des valeurs de sensibilité (en rouge) et de la spécificité (en vert) avec la valeur seuil dans le cas de chevauchement des 2 distributions.

e. La courbe ROC

Lorsqu'on cherche à fixer le seuil d'une méthode quantitative, on calcule pour chaque seuil possible, 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. [140] (Fig20).

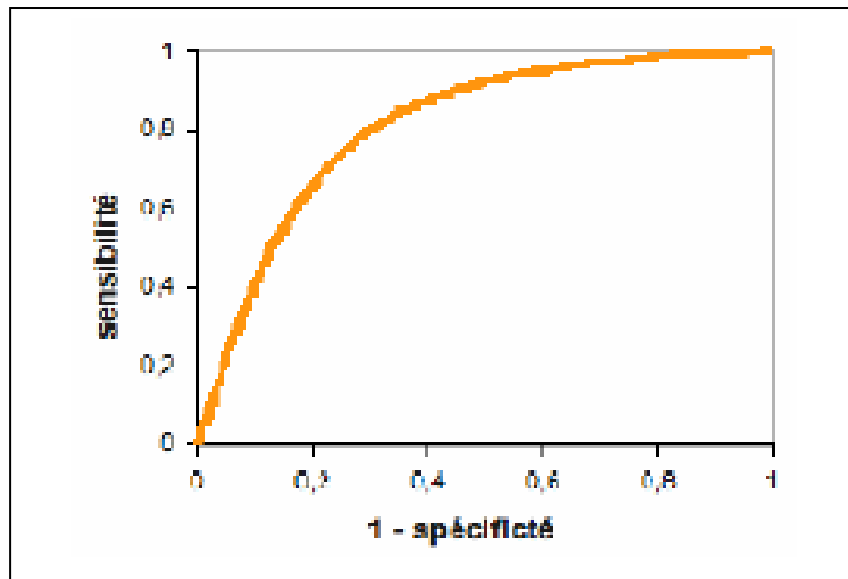


Figure 20: Courbe ROC discriminante. [140]

VII. Recueil des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers d'hospitalisation, à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (annexe) qui comporte :

- Données épidémiologiques : antécédents, âge, niveau socio-économique
- Données cliniques : ATCD de HBP, ATCD de cancer dans la famille, signes urinaires, données du TR, PSA De contrôle
- Données biologiques : valeur du PSA total ,rapport PSAL/PSAT, le score PCA 3 urinaire
- Données paracliniques : échographie de la prostate
- Données de la biopsie prostatique et résultats anatomopathologiques : suite auxquelles nous avons précisé les complications de la biopsie, gradation du score de différenciation de Gleason ; et les facteurs histo-pronostiques
- Données évolutives : PSA de contrôle et résultats de la troisième série de biopsie prostatique

VIII. Analyse des résultats :

Les tableaux et les figures ont été établis par le logiciel Excel.

Les résultats sont exprimés en valeur absolue et en pourcentage pour les variables qualitatives .pour les variables quantitatives, nous avons utilisé des moyennes.

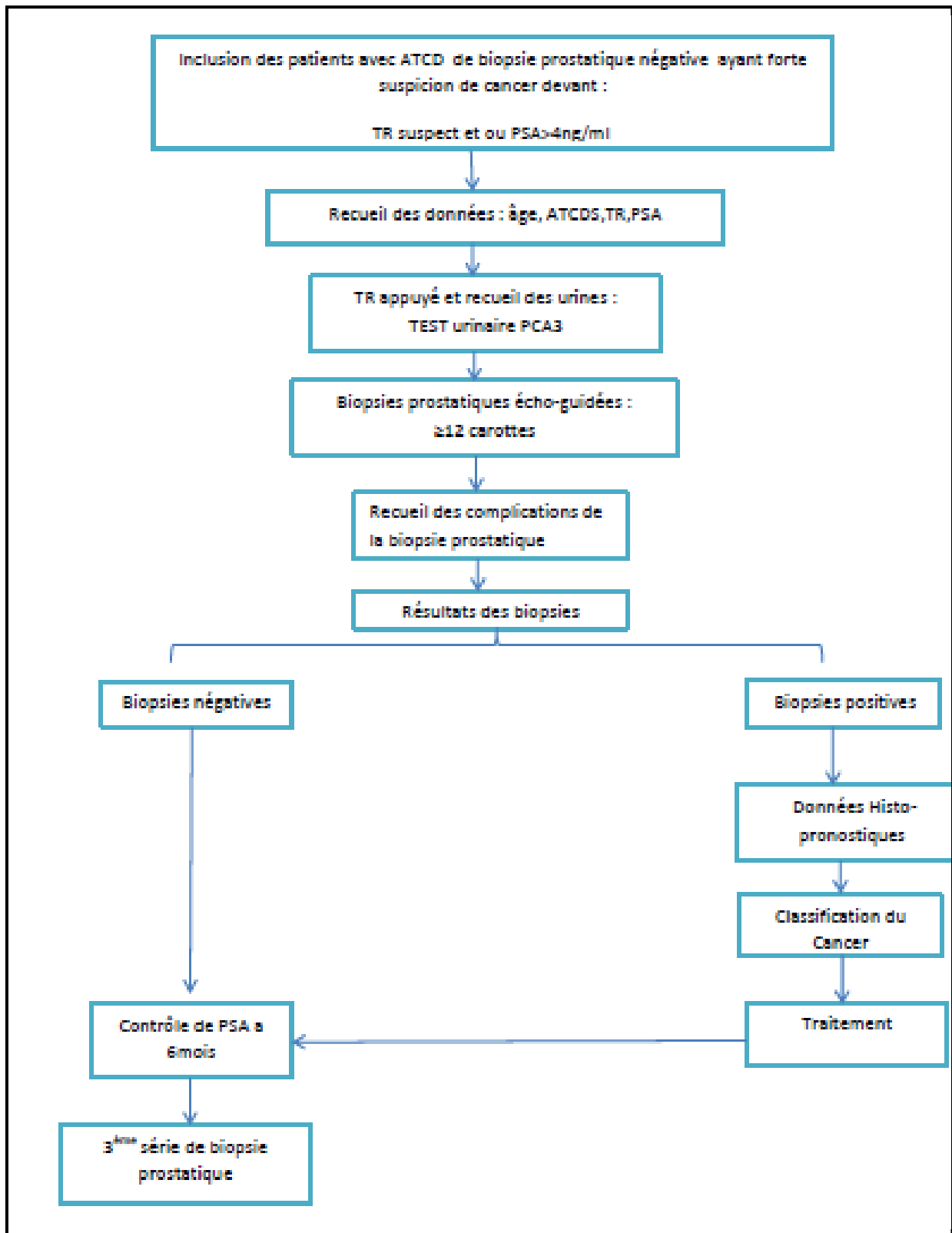


Figure 21 : synopsis de notre étude



I. Epidémiologie et données communes

1. Répartition selon l'âge des patients :

L'âge moyen des patients était de 62,8 avec des extrêmes allant de 51 à 72 ans

Tableau XVI : Répartition des malades par tranches d'âge

Age	Nombre	Pourcentage
[40-50[0	0,00%
[50-60[4	33,34%
[60-70[6	50,00%
[70-80[2	16,66%
	12	100%

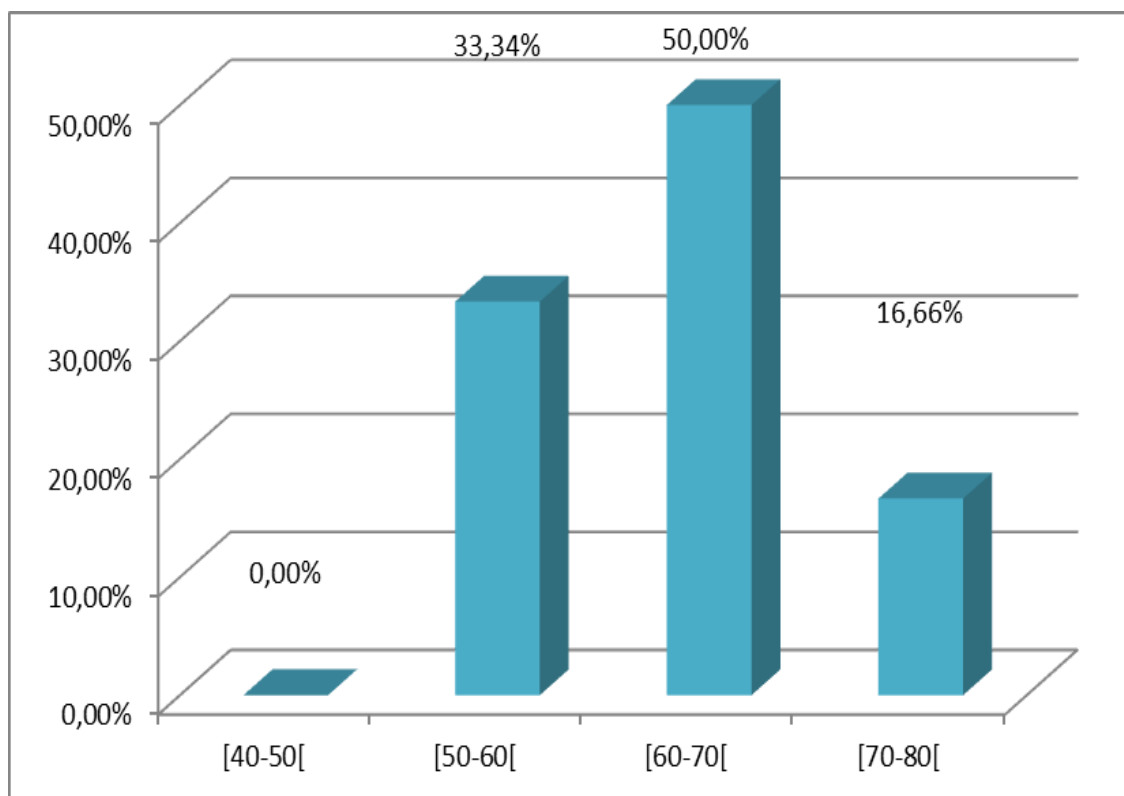


Figure 22 : Répartition des malades en pourcentage par tranches d'âge

2. Les antécédents des patients :

2.1. Personnels :

Les ATCDS étaient précisés chez tous nos patients : 9 sur 12 (soit 75%) avaient des ATCDS d'ordre :

- urologiques : 7 patients dont : 4 avaient un ATCD de HBP, un patient avait un ATCD de prostatite, un patient ayant les deux comme ATCD et un patient avec ATCD de lithiase de la vessie
- autres ATCDS ont été retrouvés chez 5 patients : AVC, diabète et HTA

On note un ou plusieurs ATCDS chez le même patient (5 HBP, 2 prostatites, 1 lithiase de la vessie, 3 diabète, 2 HTA, 1 AVC) , le pourcentage calculé au tableau suivant représente la proportion de l'ATCD rapportée au nombre total des malades.

Tableau XVII : répartition des patients selon les ATCDS par nombre et pourcentage

ATCDS	Nombre	Pourcentage
HBP	5	41,66
Prostatite	2	16,66
Lithiase de la vessie	1	8,33
Diabète	3	25
HTA	2	16,66
AVC	1	8,33

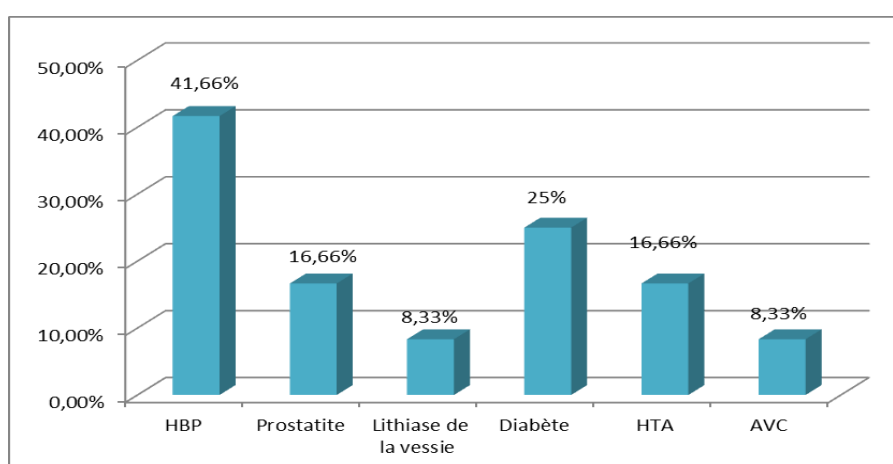


Figure 23: Répartition des ATCDS par pourcentage

2.2. Familiaux :

Quatre patients de notre série soit 33,34% avaient un ATCD familial de l'HBP dont le père et le frère chez un cas, le frère chez deux cas ; et le père chez un seul cas. l'ATCD n'a pas été rapporté chez un seul cas.

Pour le cancer de la prostate deux patients soit 16,67 % avaient l'ATCD du cancer dont un patient avec un père décédé par le cancer de la prostate et un patient avec deux frères atteints de cancer de la prostate.

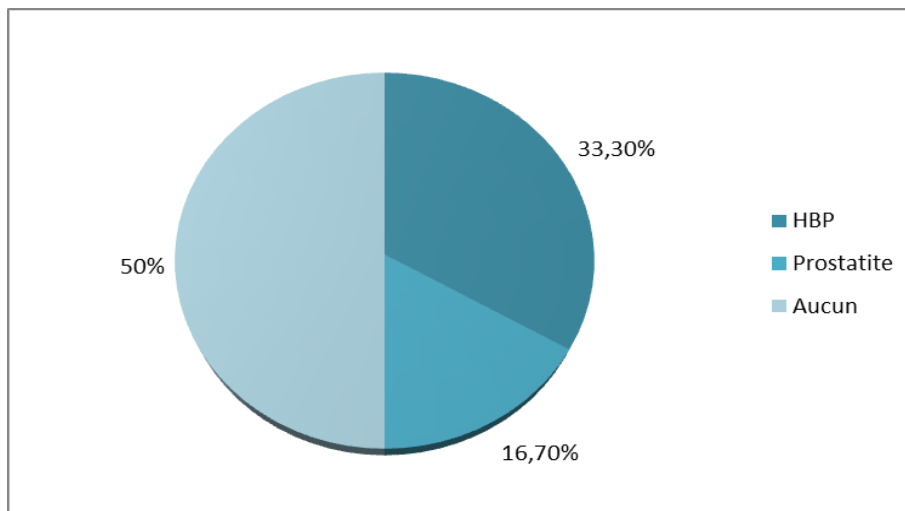


Figure 24 : Répartition des ATCDs Familiaux en pourcentage :

3. Niveau socio-économique :

Tous les patients de notre série étaient d'un niveau socio-économique moyen, mutualistes.

II. Données cliniques :

1. Signes Révélateurs :

Aucun des patients de notre série n'avait un signe général révélateur y compris l'AEG ; pour les signes urinaires la dysurie était le signe fonctionnel le plus fréquent avec un pourcentage de 41,60%, suivi de l'urgenterie avec 33,30%, puis la RAU avec un pourcentage de 16,60%. aucun de nos patients n'avait représenté une hématurie, pollakiurie ou brûlures mictionnelles.

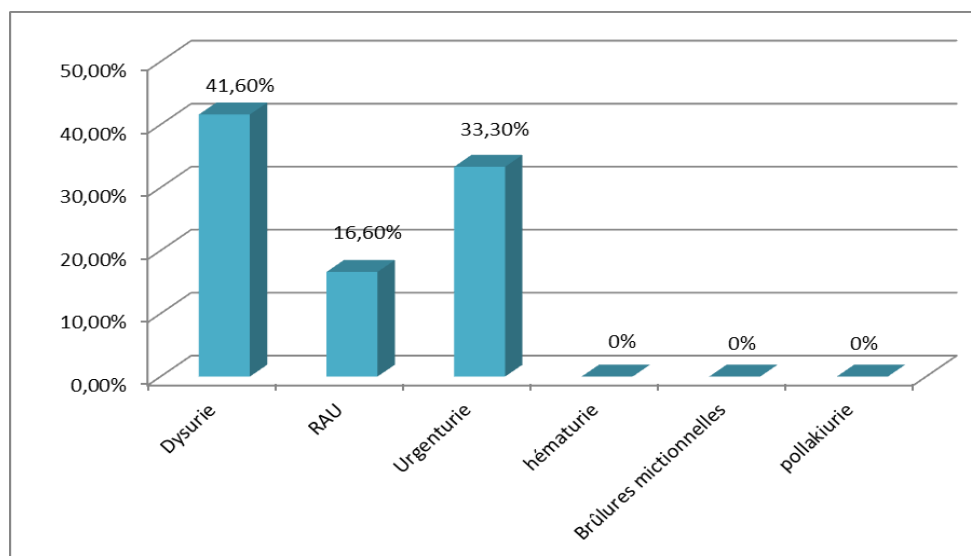


Figure 25 : Répartition selon les signes révélateurs

2. Les données du toucher rectal :

Onze patients de notre série avait un TR normal soit 92% et un nodule a la base a été retrouvé chez un patient soit 8% de l'ensemble des patient

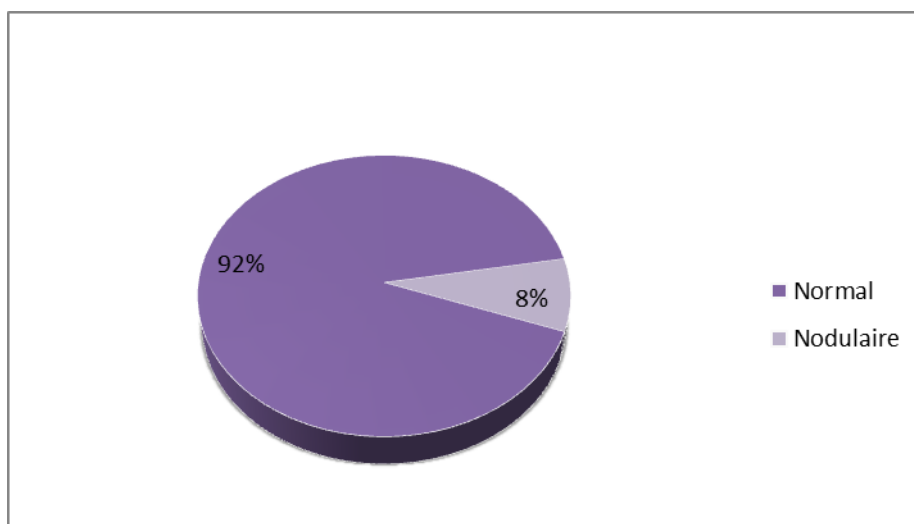


Figure 26: Répartition des patients selon les données du TR

III. Les Données paracliniques :

1. Données biologiques :

1.1. PSA total :

Le taux moyen de PAS total était 7,23 ng/ml avec des extrêmes allant de 4,17 à 11,06 ng/ml

On a noté dans 3 cas (25%) un taux de PSA entre 4 et 6 ng/ml, dans 8 cas (66,6%) un taux entre 6 et 10ng/ml, et un cas (8,3 %) des taux supérieur ou égal à 10ng/ml.

Aucun patient n'avait un taux de PSA inférieur à 4ng/ml.

Tableau XVIII : répartition selon le Taux de PSA total

Taux de PSA ng/ml	Nombre	Pourcentage
<4	0	0,00%
[4-6 [3	25%
[6-10[8	66,6%
≥10	1	8,3%

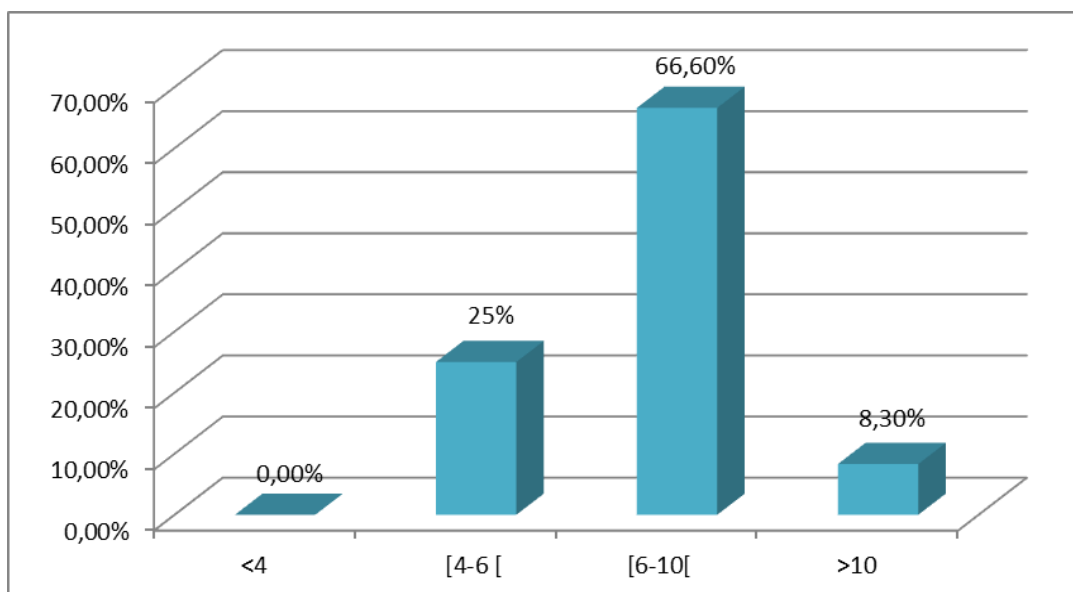


Figure 27 : Répartition selon le Taux de PSA total

1.2. Rapport PSA libre/total :

Le taux moyen du rapport PSAI/pSA_t est de 23,25% avec des extrêmes allant de 13% à 35%.

La moitié des cas soit 50% avaient une valeur entre 20 et 30%, 4 cas (33,34%) entre 10 et 20% et deux 2 cas supérieur ou égal à 30%.

Tableau XIX : répartition selon le Rapport PSA libre/total

Rapport PSA libre/total en %	Nombre	Pourcentage
<10	0	0,00%
[10-20[4	33,34%
[20-30[6	50,00%
≥30	2	16,66%

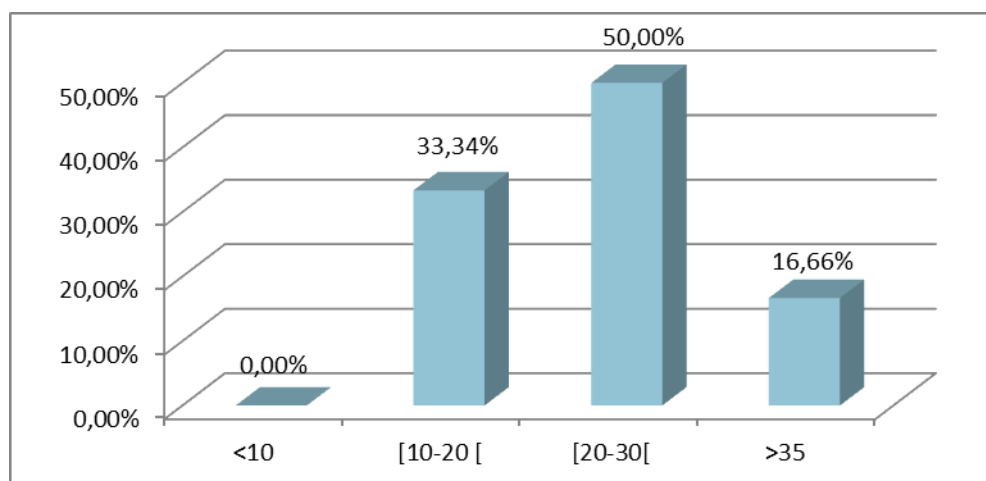


Figure 28: répartition selon le Rapport PSA libre/total

1.3. Score PCA3 urinaire :

Le score moyen de PCA3 urinaire était 33,5 % avec des extrêmes allant de 17 à 85%.

Pour une valeur supérieur ou égale à 35% on a noté dans 4cas (33,34%) , 6 (50%) cas pour une valeur comprise entre 20 et 35 % .

Tableau XX : répartition selon le score de PCA3 urinaire.

Score PCA3 urinaire	Nombre	Pourcentage
<10	0	0,00%
[10-20 [2	16,66%
[20-35[6	50,00%
≥35	4	33,34%

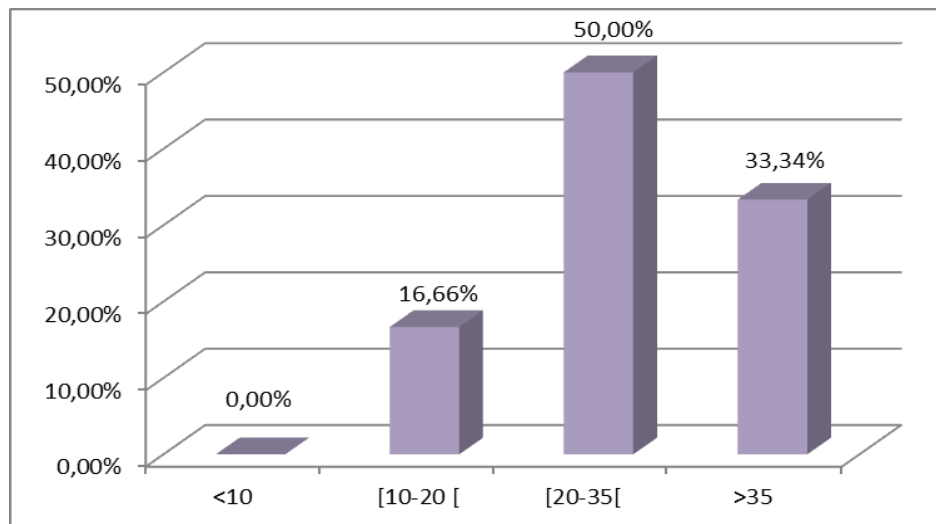


Figure 29 : répartition selon le score de PCA3 urinaire

2. Les données de l'échographie :

2.1. Taille de la prostate :

La taille moyenne de la prostate était de 46,66 grammes. Avec une prédominance des poids supérieur ou égal à 60 grammes (33,33%).

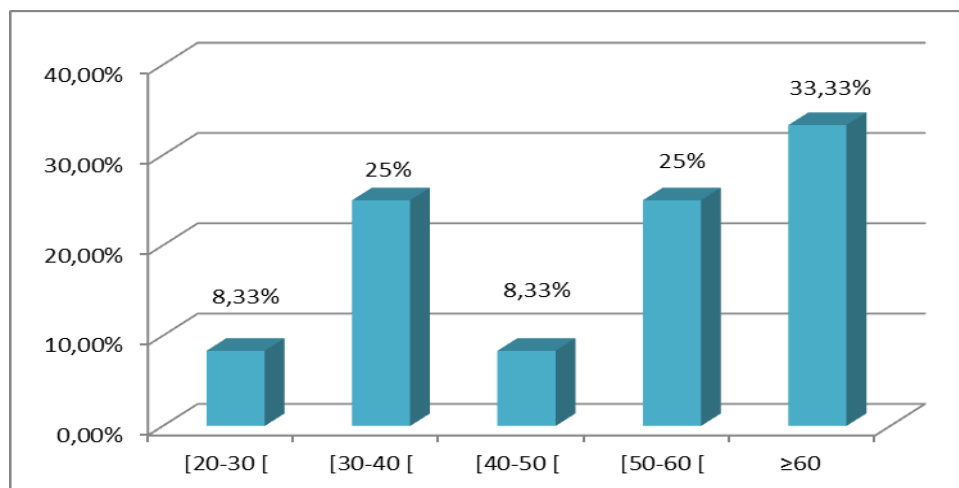


Figure 29 : répartition selon la taille de la prostate.

2.2. Aspect de la prostate :

Neuf patients soit 75% des cas avaient un aspect homogène de la prostate sur l'échographie, seulement 3 patients soit 15% avaient un aspect hétérogène de la prostate.

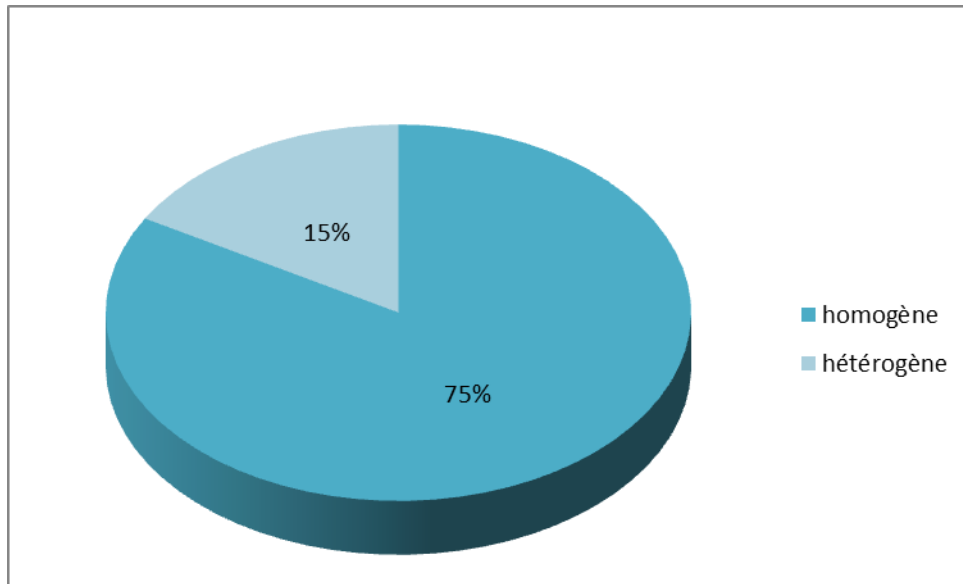


Figure 30 : Répartition selon l'aspect de la prostate en échographie

IV. Les données de la biopsie prostatique :

Après recueil des urines pour la réalisation du test PCA3, les patients ont eu une série de biopsies prostatiques, selon les recommandations de l'Association Française d'Urologie : au moins 6 carottes latérales prélevées dans chaque lobe sous guidage échographique transrectal ; sans oublier que tous les patients avaient en moins une première série de biopsie négative.

1. Résultats des biopsies antérieures :

La majorité des patients avaient une inflammation sur le résultat anatomopathologique de la première biopsie avec un pourcentage de 83,34% des cas, quant à la dystrophie, elle a été retrouvée chez deux patients dont la valeur du score PCA3 urinaire a été consécutivement 41%,45%.

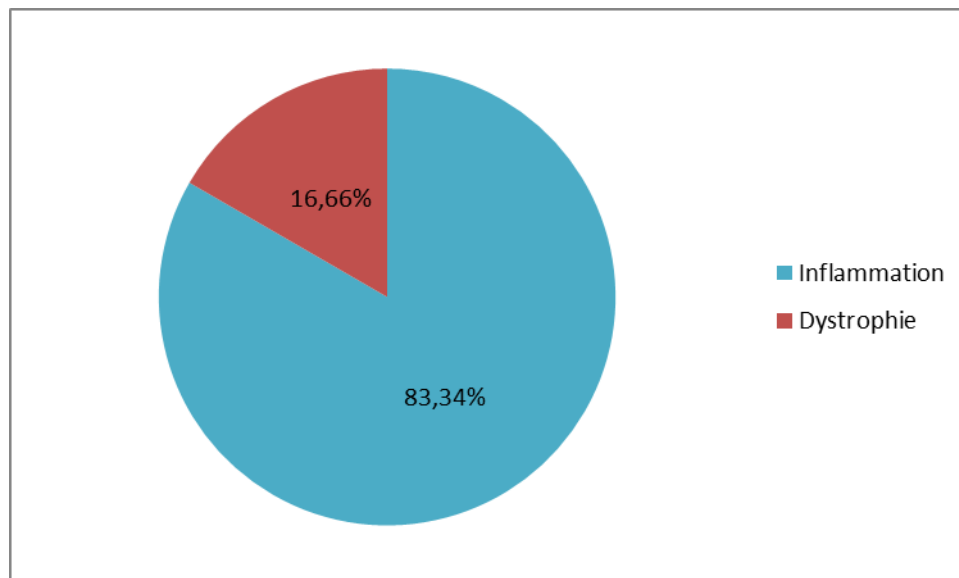


Figure 32 : Répartition selon le résultat anatomopathologique de la biopsie antérieure de la prostate.

2. Données de la deuxième série de biopsie :

2.1. Préparation rectale :

Tous nos patients avaient bénéficié de préparation rectale par un lavement évacuateur.

2.2. Antibioprophylaxie :

Tous les patients de notre série avaient bénéficié d'antibioprophylaxie à base de fluoroquinolone à la dose de 500 mg en monoprise.

2.3. Anesthésie :

Onze patients de l'ensemble de notre série avaient bénéficié d'une anesthésie locale.

2.4. Résultats de la deuxième série de biopsie :

Parmi les 12 patients inclus dans notre étude 4 avaient un cancer sur les biopsies (33,34%) et 8 patients (66,66%) avaient des biopsies négatives. Dont 6 avec inflammation, un patient

ayant ASAP ; et un patient ayant ASAP et PIN haut grade avec présence toujours de l'inflammation.

Les patients avec biopsies positives étaient significativement moins âgés, avaient un volume prostatique significativement plus petit, et un TR plus souvent normal

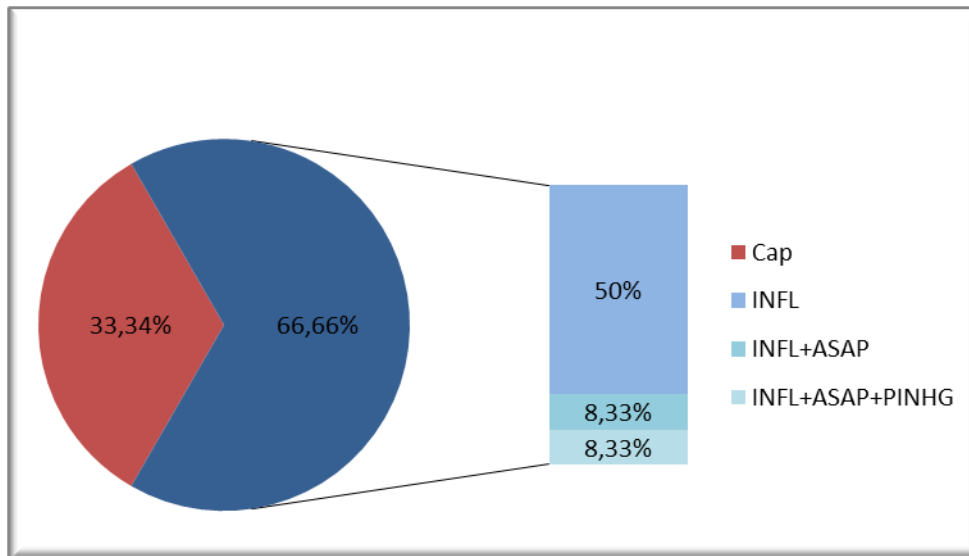


Figure 33 : Répartition selon le résultat anatomopathologique de la deuxième biopsie de la prostate.

2.5. Score de Gleason et facteurs histopronostiques :

Le cancer, lorsqu'il était présent, a été classé selon le système de gradation du score de différenciation de Gleason.

Pour les patients avec biopsies positives(4), les facteurs histo-pronostiques habituellement décrits dans la littérature pour le cancer de la prostate ont été systématiquement relevés.

Tableau XXI: Facteurs histo-pronostiques sur l'analyse histologique des biopsies prostatiques positives

Score de Gleason	≥6
Pourcentage de carottes envahies	A partir de 2 carottes < 33% dans 25% des cas ≥ 33% dans 75% des cas
Pourcentage de longueur cancéreuse dans le tissu prostatique analysé	A partir de 20%
Engainement péri nerveux	Présent dans 50% des des CaP

2.6. Complications de la biopsie :

Huit patients, soit 66,7% ont présenté des complications après la biopsie prostatique

Notamment la rectorragie chez 5 patient, l'hémospemie chez 5 patients et enfin l'urétrorragie chez 4 patients.

Quatre patients soit 33,3% n'ayant présenté aucune complication.

Les patients pouvaient avoir une ou plusieurs complications rapportées en pourcentage si dessous par rapport au total des patients.

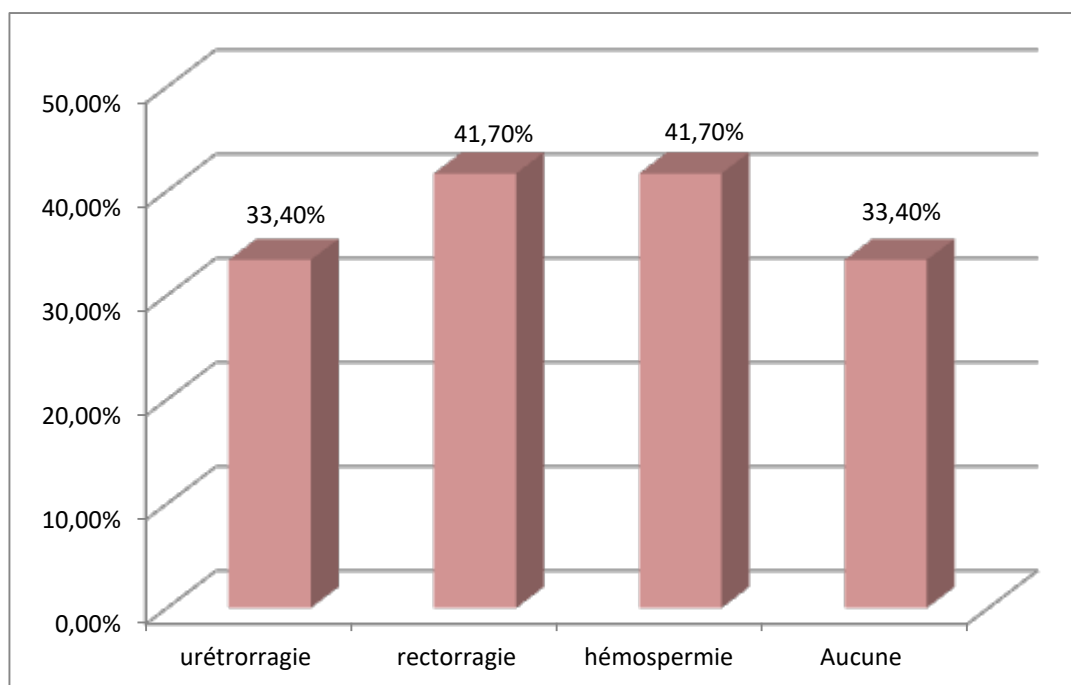


Figure 34 : Répartition selon le type de complications après biopsie de la prostate.

V. Traitement :

Quatre patients dont la biopsie a révélé un Cap ont bénéficié d'un traitement indiqué au cas par cas selon le résultat anatomopathologique de la biopsie. Dont 2 patients soit 50% ont bénéficié d'un traitement chirurgical (prostatectomie totale), un patient (25%) avait bénéficié d'une curiethérapie et un patient(25%) a bénéficié de Radiothérapie conformationnelle.

VI. Résultats de l'évolution :

1. Contrôle de PSA dans 6 mois :

Le contrôle de PSA a été refait chez 8 patients de l'ensemble des patients de notre série dont la biopsie de la prostate a été négative. On a noté une baisse de la valeur de PSA chez 6 patients soit 75% alors que le taux de PSA a augmenté chez de deux patients (15%) dont le taux est passé, consécutivement, de 9 ng/ml à 10ng /ml et de 5,31 à 6,01ng/ml.

Le PSA moyen était de 6,71 ng/ml et reste inférieur au taux moyen du premier dosage de PSA qui était de 7,23 ng/ml

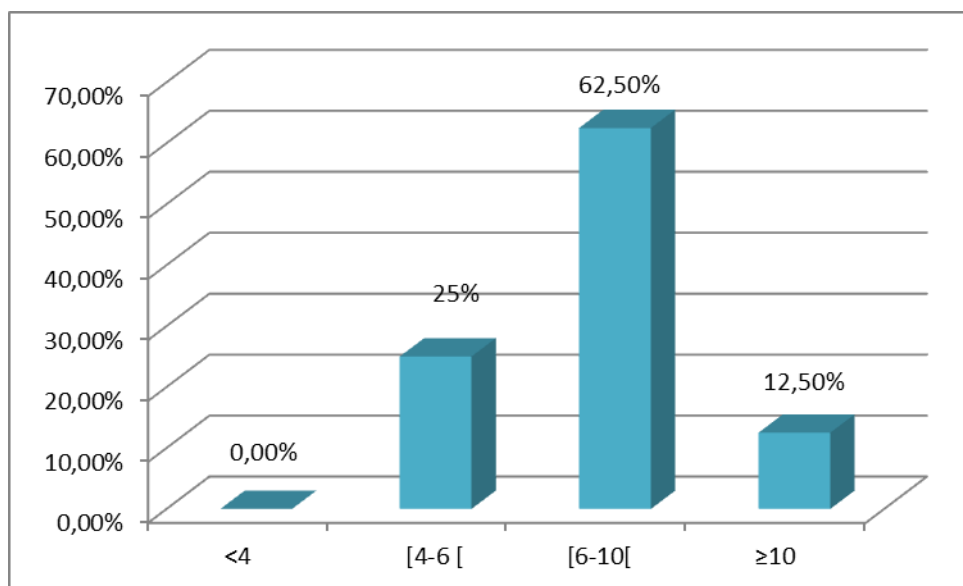


Figure 35: Répartition selon le Taux de PSA de contrôle

2. Résultats de la troisième série de biopsie :

Deux patients de l'ensemble des 8 patients dont la deuxième biopsie a été négative, et chez qui le taux de contrôle de PSA avait augmenté ont bénéficié d'une troisième biopsie, qui a révélé un CaP chez les deux patients :

Tableau XXII: Résultats de la troisième série de biopsie

	1 ^{er} patient	2 ^{ème} patient
PSA initial ng/ml	9	5,31
PCA3 urinaire %	17%	23%
PSA de contrôle ng/ML	10	6,01
Résultat anatomopathologique	Gleason 6=3+3; microfoyer	Gleason 7=4+3; 3 carottes + 70% de la longueur envahie; EPN-

Ainsi le pourcentage des patients atteints de Cap dans notre série est passé de 33,34 % à 50 % .

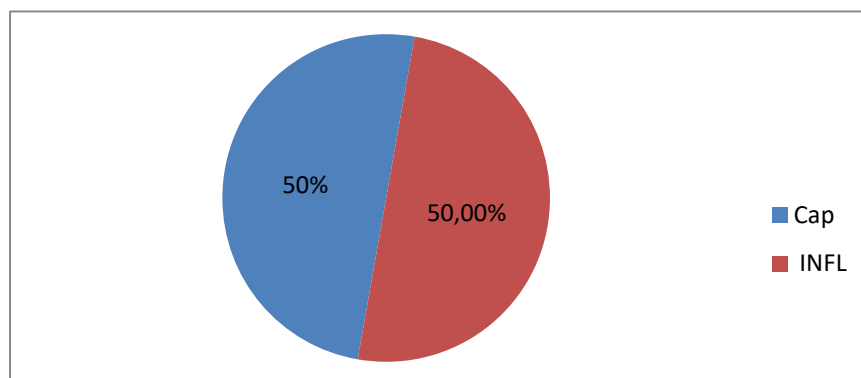


Figure 36: Répartition selon le résultat de la troisième biopsie

VII. Performances diagnostiques du test urinaire PCA3 :

1. Corrélation entre poids de la prostate et le score PCA3 et PSA :

On note dans notre série et selon le type de courbe obtenue que l'évolution du score de PCA3 ne dépend pas du poids de la prostate contrairement au PSA qui, augmente légèrement au et à mesure que le poids augmente.

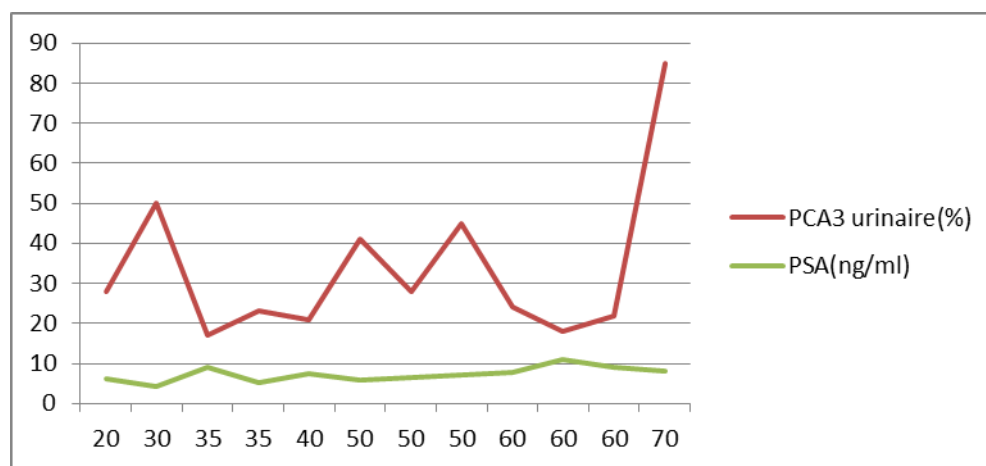


Figure 37: courbe de PSA et PCA3 urinaire en fonction de la taille de la prostate

2. Corrélation entre biopsies positives et score PCA3 :

On note dans notre série que le score PCA3 croissant correspondait à une augmentation de la probabilité de biopsies positives : moins de 20 % pour un score PCA3 <20 contre 75 % pour un score PCA3 ≥35.

Tableau XXIII: répartition des biopsies positives selon le Score PCA3

score PCA3	Nombre des patients	Nombre de biopsies positives	pourcentage
<10	0	0	0%
[10-20[2	1	50%
[20-35[6	2	33,40%
≥35	4	3	75%

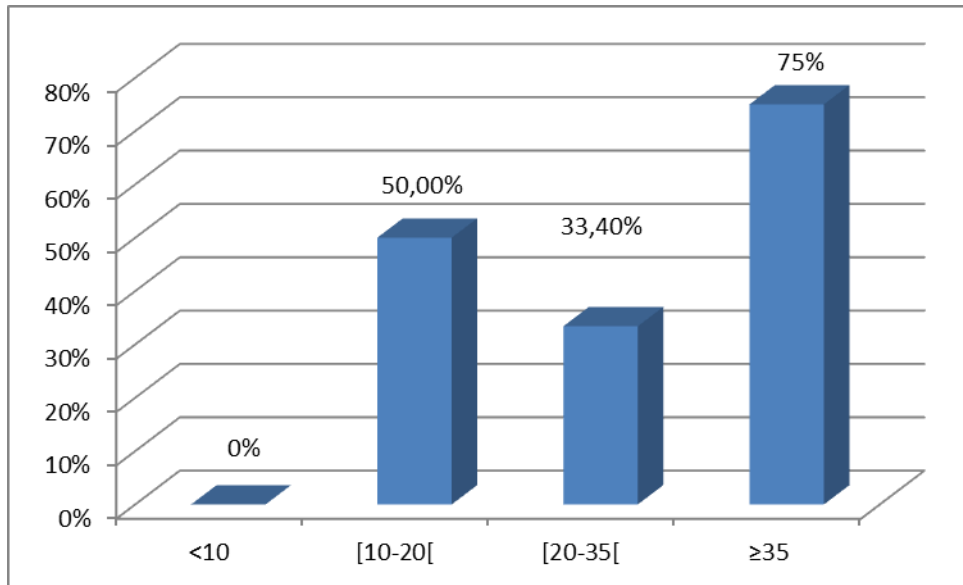


Figure 38 : Proportion de biopsies positives en fonction du score PCA3.

3. Répartition du score urinaire PCA3 en fonction du résultat des biopsies prostatiques :

Dans notre série même si les valeurs extrêmes du score PCA3 dans les biopsies négatives sont supérieures à celles des biopsies positives, la valeur moyenne et la médiane reste toujours élevée pour les biopsies positives : 34 contre 33 et 34,5 contre 23.

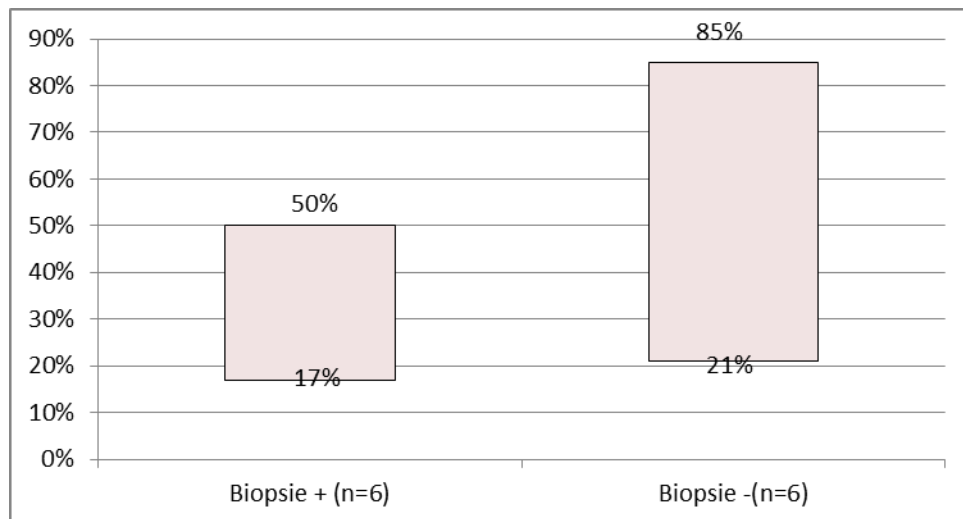


Figure 39: Comparaison du score urinaire PCA3 en fonction du résultat des biopsies prostatiques.

4. Proportion de biopsies négatives et positives selon les seuils du PCA3 urinaire :

4.1. Seuil 35 :

Dans la population étudiée, 8 patients (66,7 %) avaient un score PCA3 <35. Parmi ces patients, 37,5 % avaient des biopsies positives contre 75 % lorsque le score PCA3 était ≥ 35 .

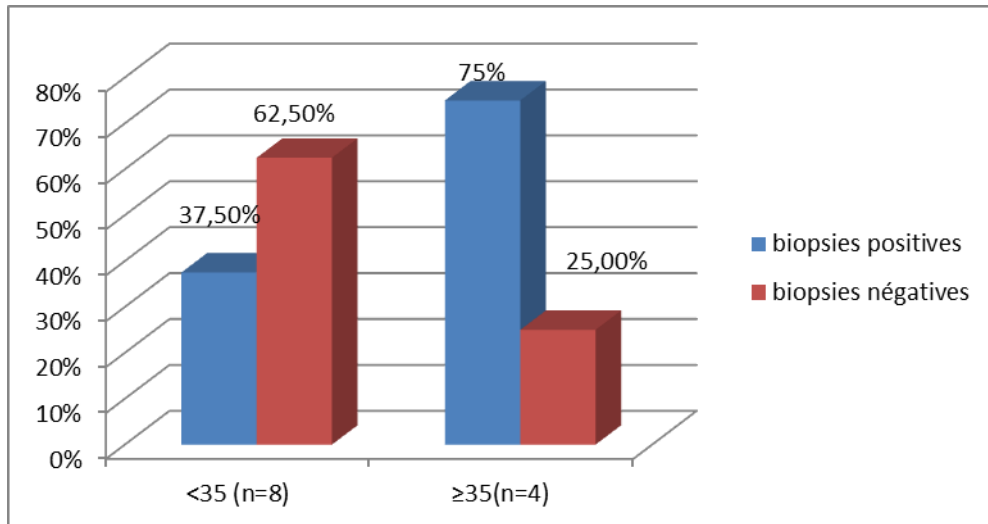


Figure 40 : proportion de biopsies négatives et positives selon le seuil 35

4.2. Seuil 20 :

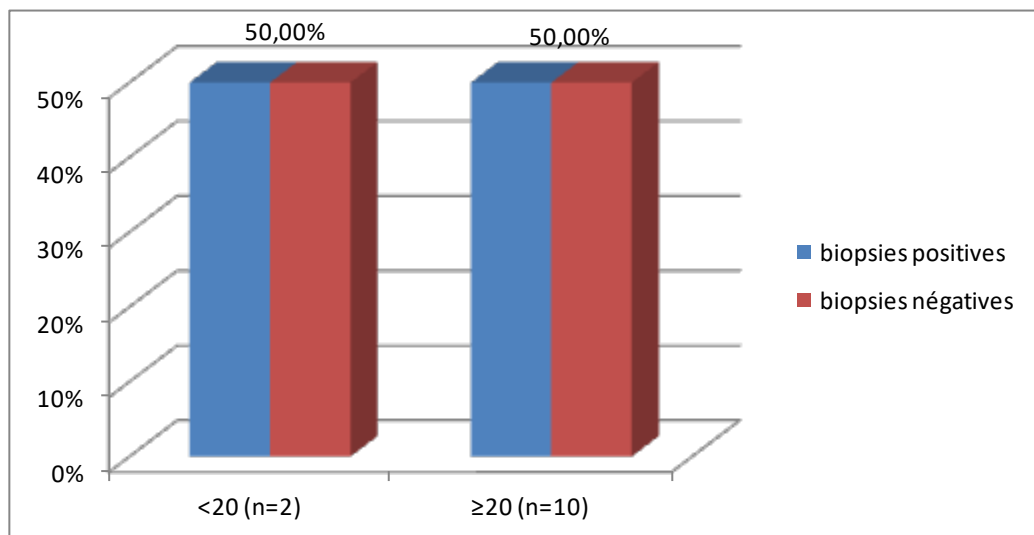


Figure 41 : proportion de biopsies négatives et positives selon le seuil 20

5. Corrélation entre le score PCA3 et score de Gleason :

Le score PCA3 moyen était plus important chez les patients avec score de Gleason à 7 que chez ceux avec score de Gleason à 6, 34,25 vs 33,5.

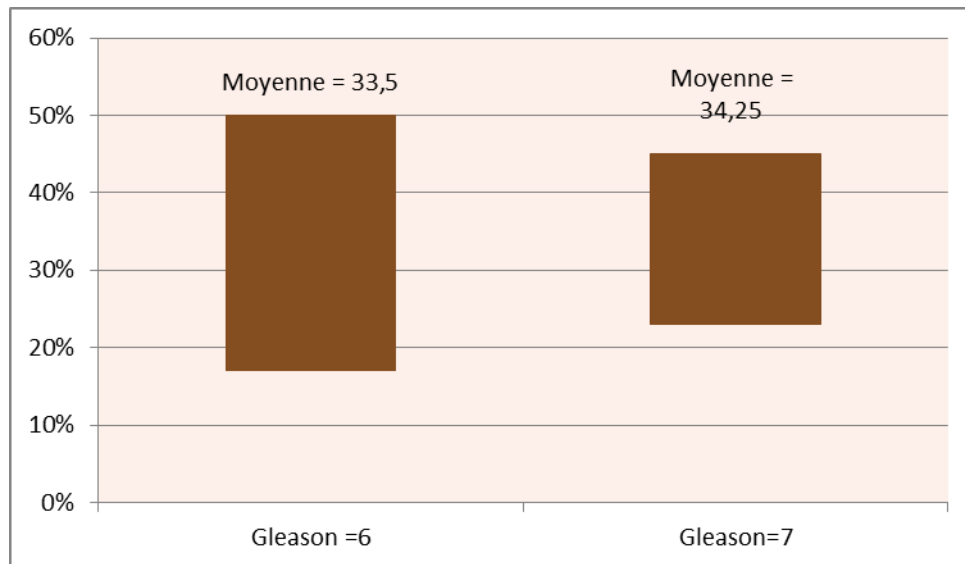


Figure 42 : Variation du score PCA3 selon le score de Gleason pour les biopsies positives
(Avec la moyenne)

6. mesures des paramètres et Courbe ROC:

Dans notre série nous avons calculé et selon trois seuils : la sensibilité, la spécificité, la VPP et VPN.

La taille de l'échantillon ne nous permet pas de varier encore les seuils et d'obtenir d'autres paramètres.

Tableau XXIV : Performances diagnostiques du score PCA3 pour différents seuils.

	Sensibilité	spécificité	VPP	VPN
Seuil 20	83,3%	16,6%	50%	50%
SEUIL 28	66,6%	66,6%	66,66%	66,66%
Seuil 35	50%	83,3%	50%	83,3%

Ainsi nous avons obtenu la courbe ROC, en portant la sensibilité de chaque seuil en ordonnées et le pourcentage de faux positifs (1-Sp) en abscisses.

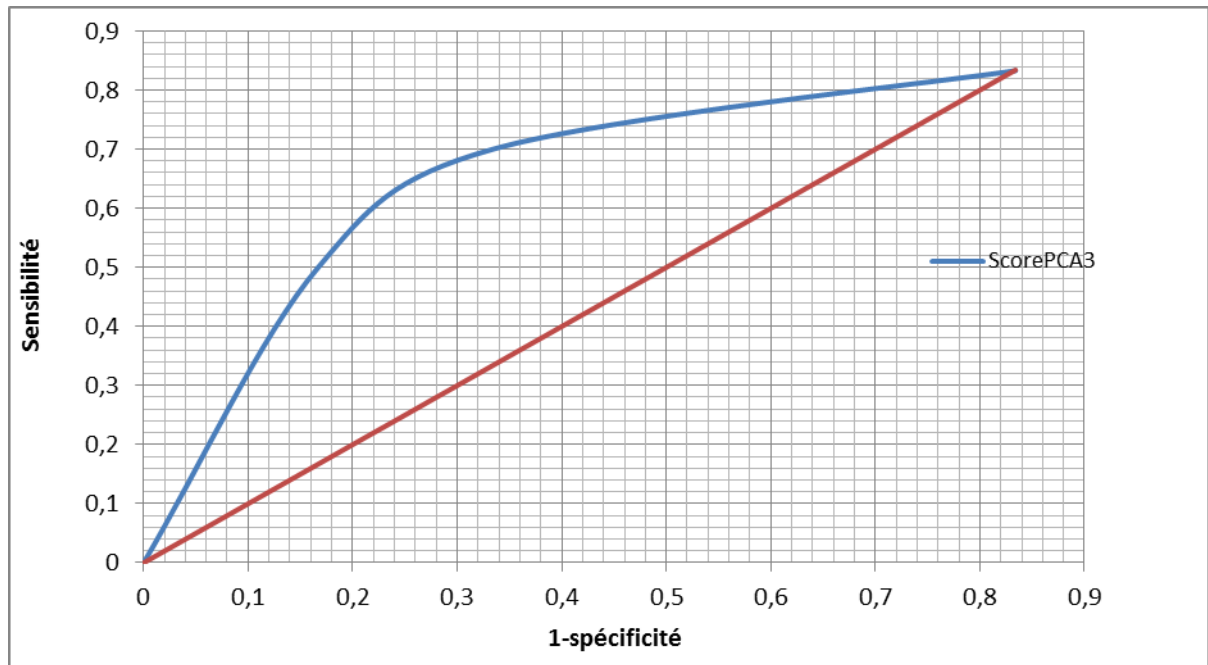


Figure 25 : Courbe ROC selon les valeurs obtenues

A decorative rectangular frame with intricate, symmetrical scrollwork and floral patterns in shades of green and grey. The frame encloses a central grey rectangular area with a subtle, textured background. The word "DISCUSSION" is centered within this area in a bold, black, serif font.

DISCUSSION

I. Profil épidémiologique :

Dans notre étude, les caractéristiques épidémiologiques ont été recueillies pour tous nos patients. Nous avons comparé nos résultats avec l'expérience du Centre Hospitalier Lyon Sud à partir de 288 patients.[141]

L'âge moyen était de 62,8 ans

La taille moyenne de la prostate était de 46,66 grammes, avec une prédominance des poids supérieur ou égal à 60 grammes (33,33%).

Le PSA initial moyen était de 7,23 ng/ml, proche de l'étude comparative.

Une forte majorité des patients avait un toucher rectal non suspect de malignité (92%) et suspect dans 8%.

Un antécédent familial de cancer prostatique au 1er degré était retrouvé chez 16,67 % de nos patients. Ce taux se rapproche de celui retrouvé dans l'étude comparative.

L'ATCD personnel de l'HBP était de 41,66% contre 44,5% dans l'étude.

Contrairement à l'étude française, la totalité de nos patients (100%) avaient des antécédents de biopsie prostatique négative. Ce taux ne représentait que le cinquième des patients de cette série lyonnaise.

Tableau XXV : caractéristiques épidémiologiques des patients

	Effectif	Age moyen	Taille moyenne de la prostate (grammes)	PSA initial moyen ng/mL	TR non suspect	ATCD familial de Cap	ATCD personnel de l'HBP	ATCD personnel de prostatite	ATCD de biopsie négative
V.Vlaminick et al [141]	286	65	40	7,7	80%	18%	44,5%	-	21%
Notre série	12	62,8	46,66	de 7,23	92%	16,67%	41,66%	16,66%	100%

Aucun patient de notre étude n'a été sous traitement par un inhibiteur de la 5-alfa réductase. Pour l'étude déjà citée, 4 patients étaient en cours de traitement au moment de la biopsie, ce qui représente 1,4%.

II. Résultats des biopsies :

1. Caractéristiques générales :

Parmi les 12 patients inclus, 6 avaient un cancer sur les biopsies (50 %) et 6(50%) patients avaient des biopsies négatives.

Les patients avec biopsies positives étaient significativement moins âgés, avaient un volume prostatique significativement plus petit, un TR suspect dans 16% et un PSA moins élevé.

Dans la série de V. Vlaminick et al, les patients étaient plus âgés, avec un PSA plus élevé que chez les patients avec biopsies négatives. Ceci pourrait être expliqué par le fait que dans notre série le volume prostatique médian était significativement plus élevé chez les patients avec biopsies négatives. [141]

Tableau XXVI : Caractéristiques générales des patients en fonction du résultat des biopsies prostatiques.

Patients avec biopsies positives								
	Effectif (%)	Age médian (moyenne)	ATCD familial au 1er degré de cancer de la prostate	Antécédent de biopsie(s) négative(s)	Toucher rectal suspect	Volume prostatique médian (moyenne)	PSA sérique Médian (moyenne)	Nombre de carottes prélevées médianes (moyenne)
V.VLAEMINCK et al.	148 (52%)	66 ans (66)	21%	15%	22%	35 (41)	6,8 (8,1)	12 (12,4)
Notre série	6(50%)	62(60,6)	33,4%	100%	16%	35(36,6)	5,98(6,24)	12
Patients avec biopsies négatives								
V. Vlaeminck et al.	138 (48 %)	64 (64)	15%	28%	11%	45(48)	5,9 (7,2)	12 (12,5)
Notre série	6(50%)	65,5 (65)	0%	100%	0%	60 (56,6)	7,76(8,21)	12

2. Score de Gleason et facteurs histopronostiques :

Dans notre série, 66,6 % des patients avaient un score de Gleason à 7, plus de 4 carottes positives dans 75% des cas (proportion \geq 33% de l'ensemble des 12 carottes prélevées).

La longueur est envahie à plus de 20% avec une moyenne de 42.

V.VLAEMINCK et al. avaient rapporté dans leur étude un score de Gleason à 7 dans 50% des cas, 43 carottes en moyenne ; valeurs proches de notre série. [141]

La longueur moyenne envahie était de 10,2%.

L'engainement péri nerveux était présent dans la moitié des biopsies positives (50%) de notre série contre 19% seulement dans la série lyonnaise.

Tableau XXVII : Résultats histologiques chez les patients avec biopsies positives.

	Score de Gleason	Nombre de Carottes positives	Proportion de carottes envahie %	Longueur envahie %	Engainement péri nerveux %
V. Vlaminick et al.	6 = 3+3 (45%) 7 (50%) 3+4 (34%) 4+3 (16%) 8 -9 (4%) 4+4 (3%) 4+5 (1%)	3 (moyenne : 4)	< 33 (54%) \geq 33 (46%)	5,2 (moyenne : 10,2)	19%
Notre série	6 = 3+3 (33,4%) 7 (66,6%) 4+3 (75%) 3+4(15%)	4 (moyenne :4)	< 33 (25%) \geq 33 (75%)	40 (moyenne 42)	50%

III. Expression tissulaire de PCA3 :

Dans l'étude hollandaise de Schalken , l'expression majoritaire de PCA3 dans le cancer de la prostate par rapport au tissu prostatique non cancéreux était un élément ayant intrinsèquement permis son identification [85]. Plusieurs travaux ultérieurs ont reproduit ces résultats, y compris par l'utilisation de techniques quantitatives, mesurant le nombre de copies d'ARN présents dans des échantillons de taille similaire.

1. L'expression dans le tissu prostatique cancéreux :

La surexpression de PCA3 dans le cancer de la prostate apparaît quasi constante, jusqu'à 95 % des échantillons testés [8, 85,142—144] que les tumeurs soient bien, moyennement ou peu différenciées [85,147]. Elle est également détectée dans les métastases de cancer de la prostate [85].

Dans les lignées cellulaires de cancer de la prostate, l'expression est plus inconstante, observée par exemple dans la lignée androgéno-sensible LNCaP, mais pas dans les lignées androgéno-indépendantes PC3 et DU-145 [85, 144, 147].

2. L'expression dans le tissu prostatique non cancéreux :

L'expression du PCA3 dans tissu prostatique non cancéreux est clairement montrée [8,85,142,143], apparemment plus fréquente à proximité du tissu cancéreux qu'à distance [144,145]. Toutefois son expression dans le tissu cancéreux reste plus forte : entre 66 à 100 fois plus importante que dans la prostate normale [85,143], 140 fois plus forte que dans l'HBP [144].

3. L'expression de PCA3 dans les lésions prénéoplasiques :

L'expression de PCA3 dans les lésions prénéoplasiques de la prostate n'a été évaluée que dans des échantillons de PINHG adjacente à un cancer avéré, et que par hybridation in situ [143]. L'ARN de PCA3 a été ainsi détecté dans 25 échantillons sur 26 (96 %) [143].

4. L'expression de PCA3 dans d'autres cancers :

L'expression de PCA3 dans d'autres cancers que le cancer de la prostate a été recherchée, toujours sans succès : artère, coeur, poumon, cerveau, moelle épinière, muscle strié, peau, thyroïde, rate, ganglion lymphatique, leucocytes, oesophage, estomac, duodénum, iléon, colon, foie, pancréas, utérus, placenta, vésicules séminales, et testicule [143]. En accord avec ces constatations, aucune expression n'a été retrouvée dans plusieurs lignées cellulaires de cancer du sein, de la vessie, ou de l'ovaire [85].

Aucun des nombreux tissus normaux testés en dehors de la prostate n'exprime PCA3 [8, 85, 143]. Seul le rein pourrait avoir une certaine expression, jugée toutefois insignifiante [142].

IV. Caractère informatif du gène PCA3 :

Le gène PCA3 produit un ARN non codant. Il ne peut donc y avoir de test diagnostique mesurant l'expression de la protéine dans un tissu ou un liquide biologique donné (immunohistochimie, dosage Elisa. . .). C'est plutôt l'expression de l'ARN lui-même qui doit être mesurée. Reste alors le choix du tissu ou du liquide biologique dans lequel la mesure doit être réalisée.

1. Recherche tissulaire :

Deux études ont utilisé des échantillons tissulaires de prostate et montré que la présence de l'ARN de PCA3 permettait de prédire l'existence d'un foyer cancéreux avec une sensibilité de

78 à 95 %, une spécificité de 57 à 97 % et des valeurs prédictives positive entre 77 et 93 % et négative autour de 89 % [144,145]. Les échantillons étaient toutefois faibles : 18 cancers versus 35 HBP pour une étude [145], 21 cancers versus 14 HBP pour l'autre [144].

2. Recherche plasmatique :

Deux études ont recherché, par RT-PCR quantitative, la présence d'ARN circulant de PCA3 chez des patients atteints de cancer de la prostate [148,149]. Dans la première, la recherche d'ARN circulant se faisait après une procédure thérapeutique agressive (prostatectomie radicale, thermoradiothérapie, brachythérapie à hautes doses ou résection transurétrale de prostate) [148]. Comme attendu, ces gestes invasifs entraînent la présence d'ARN de PCA3 dans le sang, y compris chez les patients opérés pour HBP [148], mais il est difficile d'imaginer une application réelle de cette mesure sérique en pratique clinique. Dans l'étude plus récente, en dehors de deux patients ayant une maladie métastatique, aucun des 65 autres patients cancéreux (dont sept autres avec métastases) n'avait de l'ARN circulant, pas plus d'ailleurs que les 16 témoins sains, un patient avec HBP ou les sept patients avec prostatite [149], suggérant le faible intérêt diagnostique d'une telle exploration sérique.

3. Recherche dans l'éjaculat et dans les urines :

L'éjaculat, dans lequel sont retrouvées les sécrétions prostatiques ainsi que des cellules prostatiques desquamées, constitue a priori un liquide biologique plus adapté à une démarche diagnostique de dépistage.

Les autres études ont en fait plutôt utilisé les urines avec deux avantages présumés : la facilité du recueil (notamment par rapport à la récupération de l'éjaculat) et la présence démontrée, au moins dans le premier jet et éventuellement amplifiée par le toucher rectal, de sécrétions et de cellules prostatiques [150]. Cinq études cliniques sont ainsi disponibles, ayant

évalué l'intérêt diagnostique de la mesure de l'expression de PCA3 dans les urines de patients suspects d'avoir un cancer de la prostate [8, 132,151—153].

Une étude a été publiée, visant à comparer les résultats du test PCA3 selon qu'il a été réalisé dans un échantillon urinaire ou dans un échantillon de sécrétion prostatique obtenu après massage transrectal de la prostate. Comme attendu, les résultats du test sont similaires quel que soit le liquide biologique testé, permettant effectivement le recours privilégié car facile aux urines [154].

Une étude plus récente a testé la reproductibilité de la méthode. Dans ce travail, deux sites distincts ont évalué le test sur les mêmes échantillons urinaires, retrouvant des coefficients de variation intraexpérimentation, interexpérimentation et intersite tout à fait satisfaisants, respectivement de 14 ; 9,9 et 3,2 %. [155]

4. Particularité du test PCA3 urinaire :

Le test urinaire PCA3 constitue l'un des rares exemples, depuis la découverte du gène PCA3 en 1999, d'aboutissement d'une procédure d'identification de biomarqueurs de cancer.

Dans l'Expérience du Centre Hospitalier Lyon Sud à partir de 288 patients, V.VLAEMINCK et [141] al.avaient mis à disposition un kit commercial (kit Progensa™ PCA3 Assay, HologicGen-Probe, marquage CE 2006, FDA 2012) et ont offert l'opportunité d'une validation des performances précédemment publiées pour le diagnostic du cancer de la prostate.

Ce travail a constitué la première série française monocentrique évaluant en conditions standardisées l'intérêt du test urinaire PCA3 de dernière génération chez des patients adressés pour biopsies prostatiques en raison d'une suspicion de cancer. Le caractère informatif des échantillons urinaires est évalué par la mesure du nombre de copies du gène PSA, représentatif de la richesse du prélèvement en cellules prostatiques. Dans cette étude, le taux d'échantillons informatifs était de 99,3 %, (286 patients sur 288) [141]

Dans notre expérience; première série monocentrique au service d'urologie à l'hôpital Avicenne Marrakech ; le taux d'échantillons informatifs était de 100 %, Concordant avec les

chiffres toujours supérieurs à 97 % obtenus dans les autres études publiées ayant utilisé cette technique de troisième génération.

V. Mesure de l'expression de PCA3 à visée diagnostique

1. Technique :

Pour mesurer l'expression de PCA3 à visée diagnostique, un toucher rectal était réalisé systématiquement de façon à favoriser l'émission de sécrétions et de cellules prostatiques dans les urines.

Les auteurs parlent ainsi d'examen prostatique « approfondi » [8] ou « attentif » [151,152].

Les études les plus récentes décrivent une procédure maintenant standardisée avec un appui ferme sur la prostate (suffisant pour déprimer la surface de 1 cm), de dehors en dedans avec trois passages par lobe prostatique [132,153].

Les premières urines suivant ce toucher rectal sont alors recueillies, en insistant sur le prélèvement du premier jet urinaire, censé contenir le plus de cellules et de sécrétions prostatiques [150]. Sont alors analysés soit directement les urines totales ainsi recueillies [132,152], soit le sédiment urinaire, riche en cellules, après centrifugation [8, 151,153].

2. Traitement de l'ARN :

L'étape suivante est le traitement de l'ARN avec deux objectifs essentiels :

Dans un premier temps, la sélection la plus exclusive possible de l'ARN d'intérêt, idéalement en grande quantité pour augmenter la sensibilité de la détection.

Dans un second temps, la mesure du nombre de copies de cet ARN.

3. Les différents types de Tests :

Trois générations de tests se sont succédées :

3.1. La RT-PCR :

Technique classique d'amplification sélective, la RT-PCR, assortie d'une évaluation en temps réel du nombre de copies ainsi amplifiées : RT-PCR quantitative en temps réel [8,153].

Mise au point au milieu des années quatre-vingt-dix, la PCR quantitative permet de déterminer le taux d'ADN ou d'ARN spécifiques dans un échantillon biologique. La méthode est basée sur la détection d'un signal fluorescent qui est produit de façon proportionnelle à l'amplification du produit PCR, cycle après cycle. Elle nécessite un thermocycleur couplé à un système de lecture optique qui mesure une émission de fluorescence. Une sonde nucléotidique est synthétisée de telle sorte qu'elle puisse s'hybrider sélectivement à l'ADN d'intérêt, entre les séquences où les amorces s'hybrident. Cette sonde doit montrer une température d'hybridation supérieure à celle des amorces afin qu'elle s'hybride à 100 % pendant la phase d'élongation.

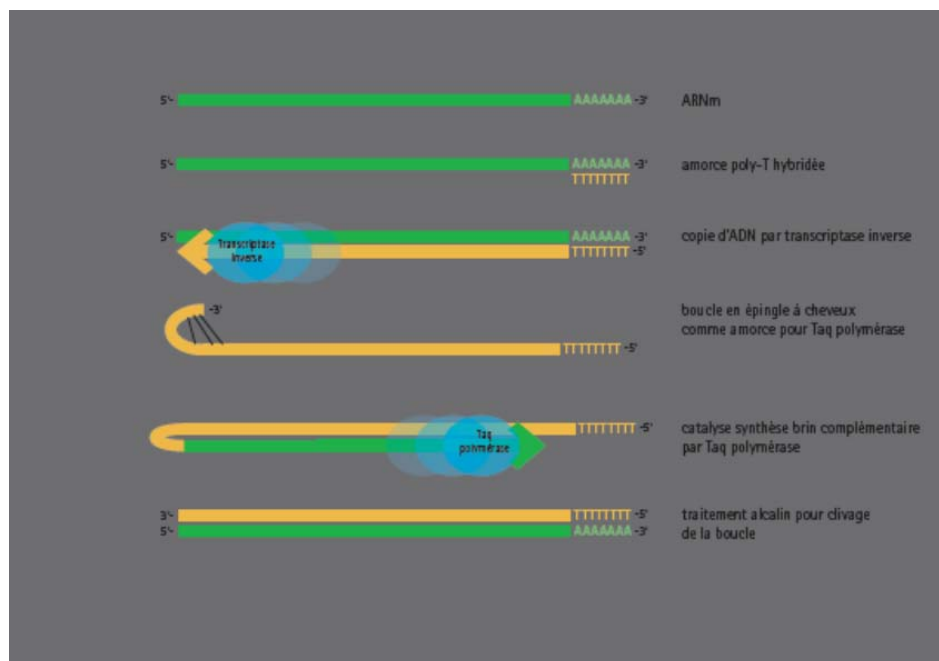


Figure 44: Le principe de la RT-PCR

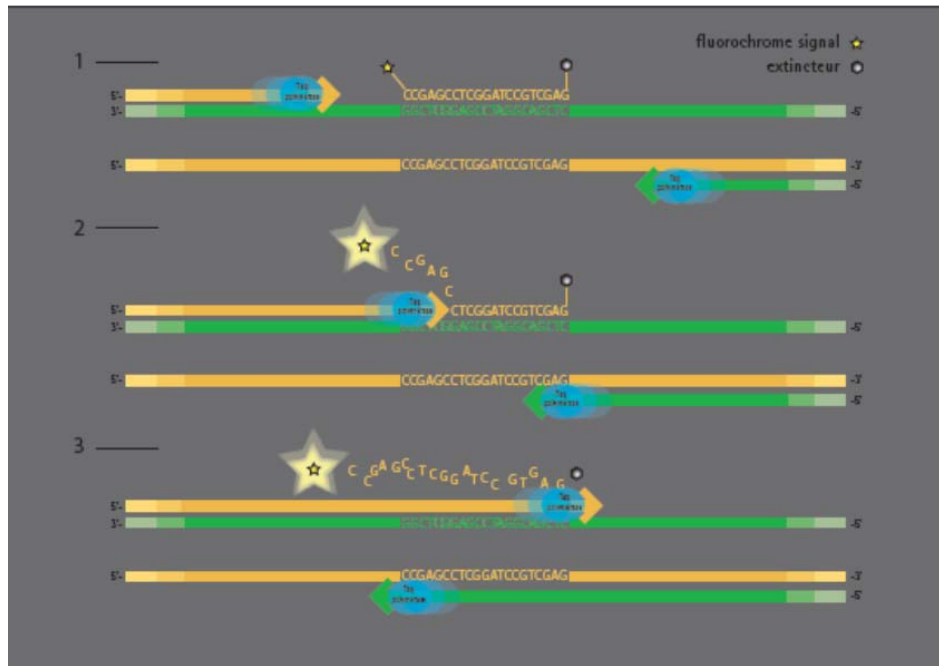


Figure 45: Le principe de la PCR quantitative en temps réel

3.2. La méthode nucleic acid sequence based amplification(NASBA) :

La seconde génération de test utilise une technique d'amplification de l'ARN différente, la nucleic acid sequence-based amplification(NASBA), dans le cadre d'un kit commercial, uPM3TM, proposé par un laboratoire canadien, Diagnostics [151,152].

La NASBA évite certaines étapes de la RT-PCR et notamment la dénaturation itérative des brins amplifiés. Il en résulte la possibilité d'obtenir l'amplification sans nécessité de modifier la température à chaque cycle, dans un seul tube, d'où un gain de temps appréciable, utile à une démarche diagnostique avec rendu rapide des résultats. Cette technologie était essentiellement appliquée au diagnostic de maladies virales liées à des virus à ARN monobrin(sida, grippe, Sras. . .).

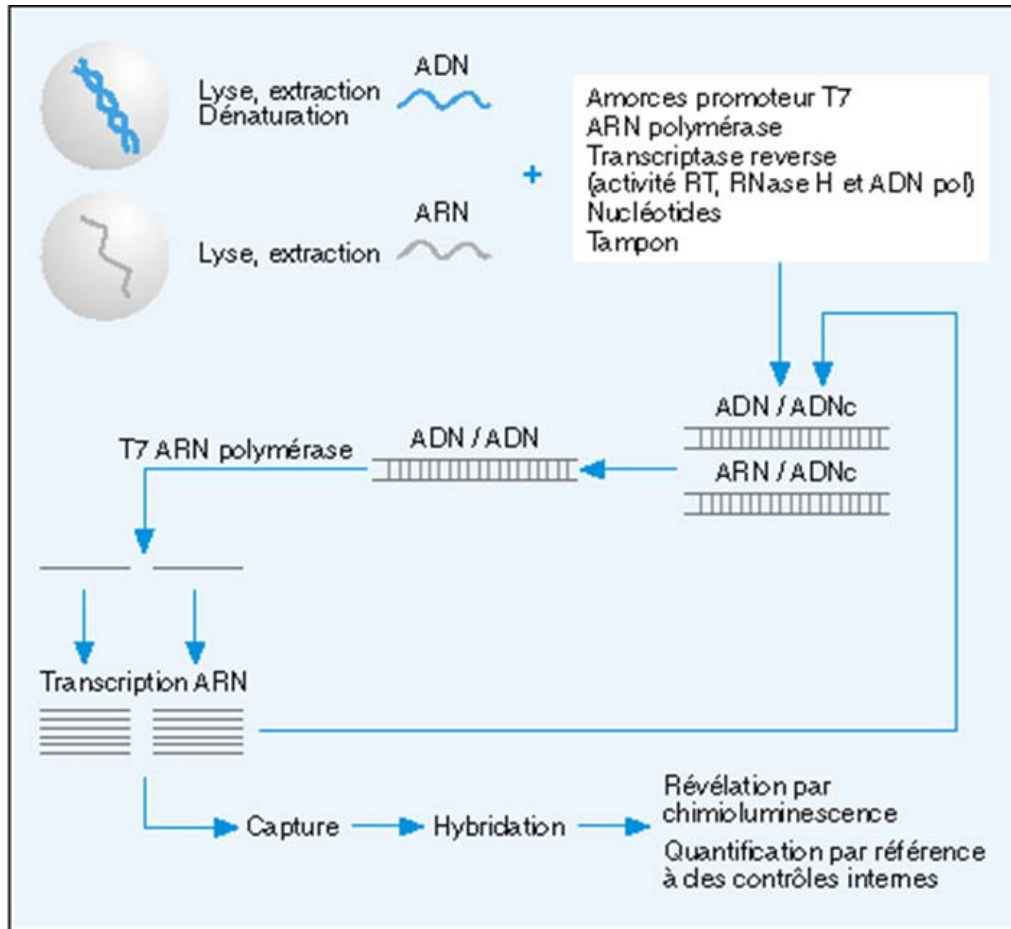


Figure 46 : Amplification enzymatique isotherme par la méthode nucleic acid sequence based amplification (NASBA).

3.3. La transcription-mediated amplification (TMA) :

La génération la plus récente du test PCA3 utilise une technique d'amplification similaire, la transcription-mediated amplification (TMA) aussi rapide, pratique et efficace que la NASBA dont elle est dérivée et qui est également appliquée dans le diagnostic de maladies infectieuses (gonococcie, infections à mycobactérie)

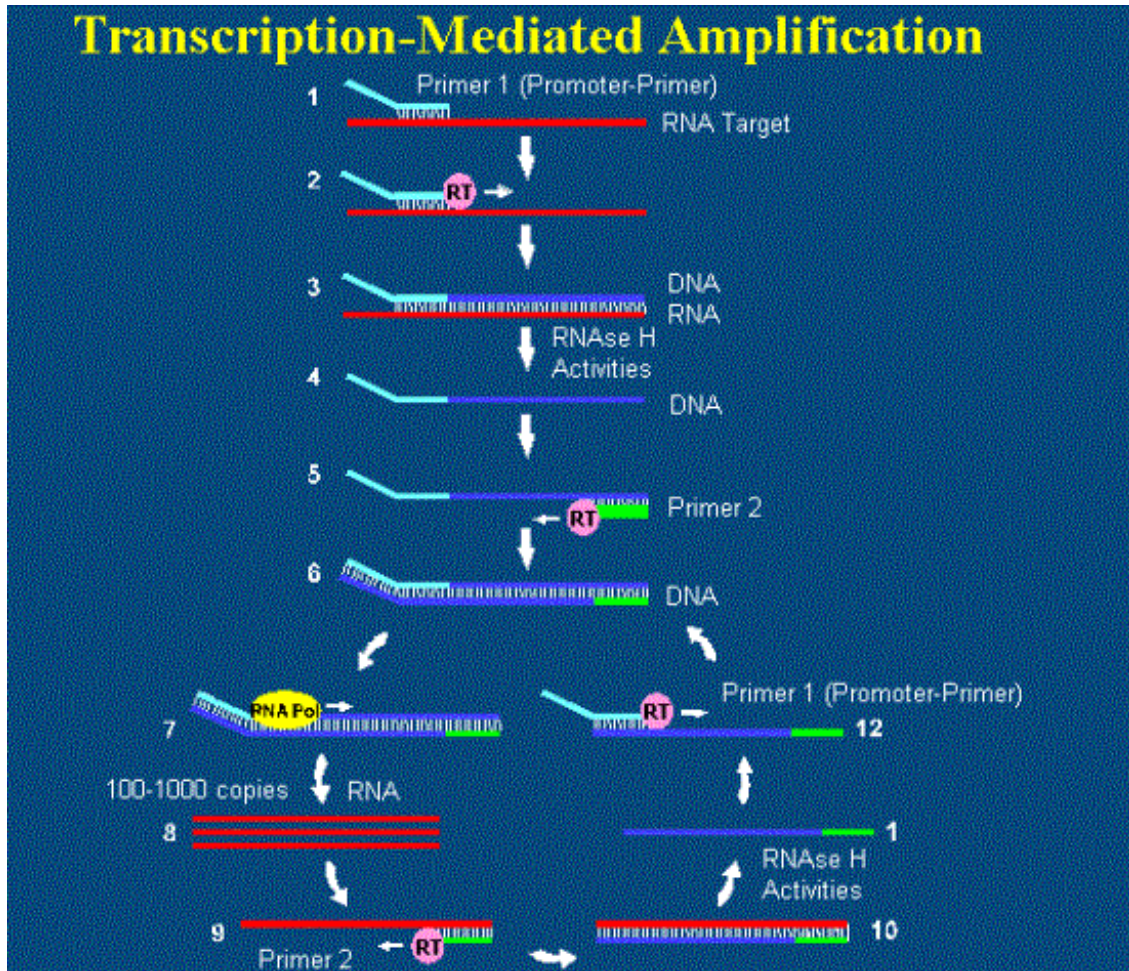


Figure 47 : principe de la TMA

Ce test, APTIMA® PCA3 Assay ou Progenesa®, commercialisé par Gen-Probe sous licence avec DiagnoCure, couple à cette technique d'amplification la capture préalable de l'ARN d'intérêt par des billes magnétiques recouvertes de séquences oligonucléotidiques complémentaires de l'ARNcible. Il en résulte l'isolement spécifique de cet ARN d'intérêt qui seul, est alors soumis à l'amplification [132].

Le test ProgenesaPCA3, qui combine les technologies de capture de l'ARN cible par TCS (Target Capture System), de la TMA (Transcription-Mediated Amplification) et de l'HPA (Hybridization Protection Assay) ; utilise l'urine non centrifugée collectée après un toucher rectal (TR) consistant en trois effleurages par lobe.

Le TR libère les cellules prostatiques via le système du canal prostatique dans les voies urinaires où elles peuvent être recueillies dans l'urine de premier jet. L'urine est traitée par l'ajout de Moyen de transport d'urine (UTM), qui lyse les cellules et stabilise le RNA. Les RNA des PCA3 et PSA sont quantifiés, et le PCA3 Score est déterminé en se basant sur le ratio des RNA de l'expression PCA3/PSA.

Outre qu'il normalise le signal PCA3, le dosage du RNA du PSA sert également à confirmer que la libération du RNA spécifique à la prostate est suffisante pour générer un résultat valide. Des PCA3 Scores plus élevés présentent une corrélation avec une probabilité de biopsie positive de la prostate plus importante. [8, 85,132–138]

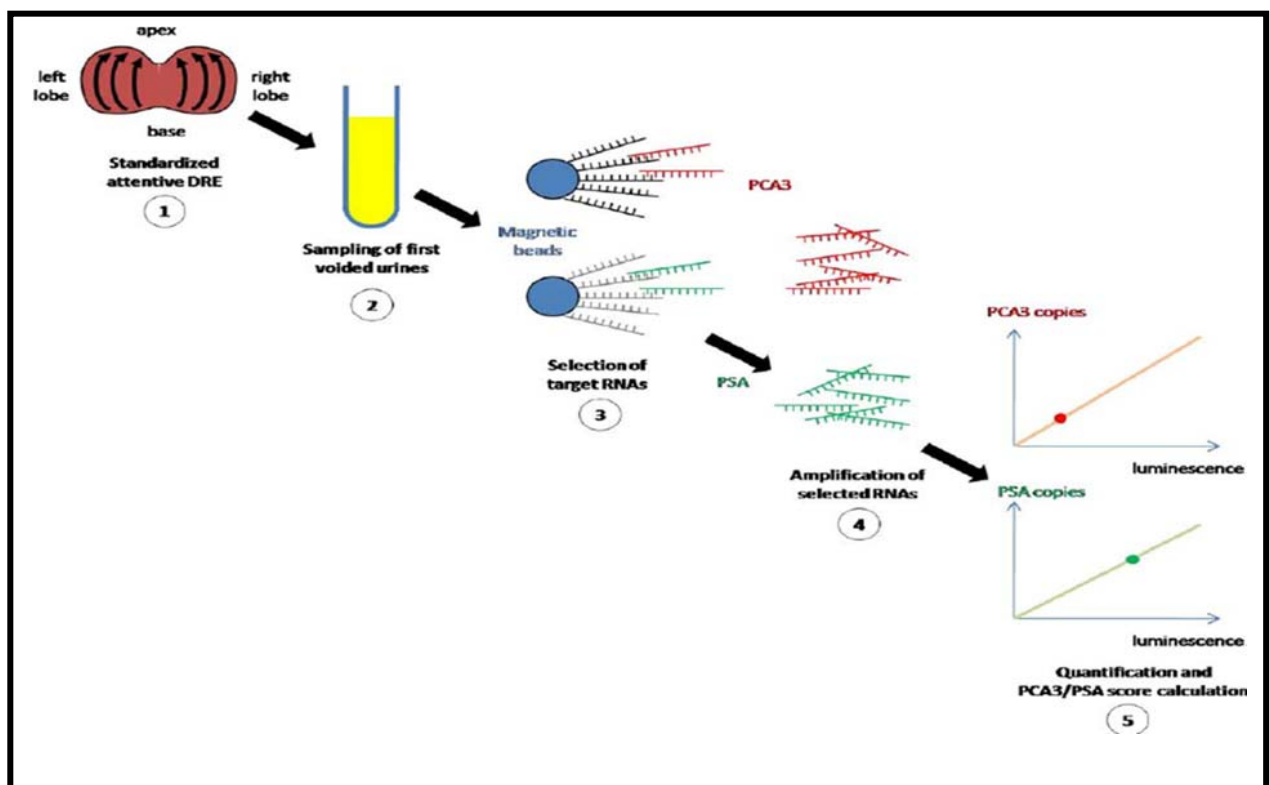


Figure 48: Procédure du test ProgenSA

Le test ProgenSA PCA3 ne devrait pas être utilisé chez les patients prenant des médicaments connus pour affecter les taux de PSA sérique tels que le finastéride, le dutastéride,

et suivant une thérapie anti-androgène. L'effet de ces médicaments sur l'expression du gène PCA3 n'a pas encore été évalué.

Certaines procédures thérapeutiques et de diagnostic telles qu'une prostatectomie, des rayons, une biopsie de la prostate et autres peuvent affecter la viabilité des tissus prostatiques et altérer ainsi le PCA3 Score. L'effet de ces procédures sur la performance du test n'a pas été encore évalué. Les échantillons destinés au test PCA3 doivent être collectés lorsque le clinicien estime que les tissus prostatiques ont récupéré.

La fiabilité des résultats dépend de la qualité de la collecte des échantillons d'urine. Etant donné que le système de transport utilisé pour le test Progensa PCA3 ne permet pas l'évaluation microscopique de la qualité des échantillons d'urine, il est nécessaire que les cliniciens soient formés aux techniques de collecte d'échantillons d'urine appropriées. [132-138]

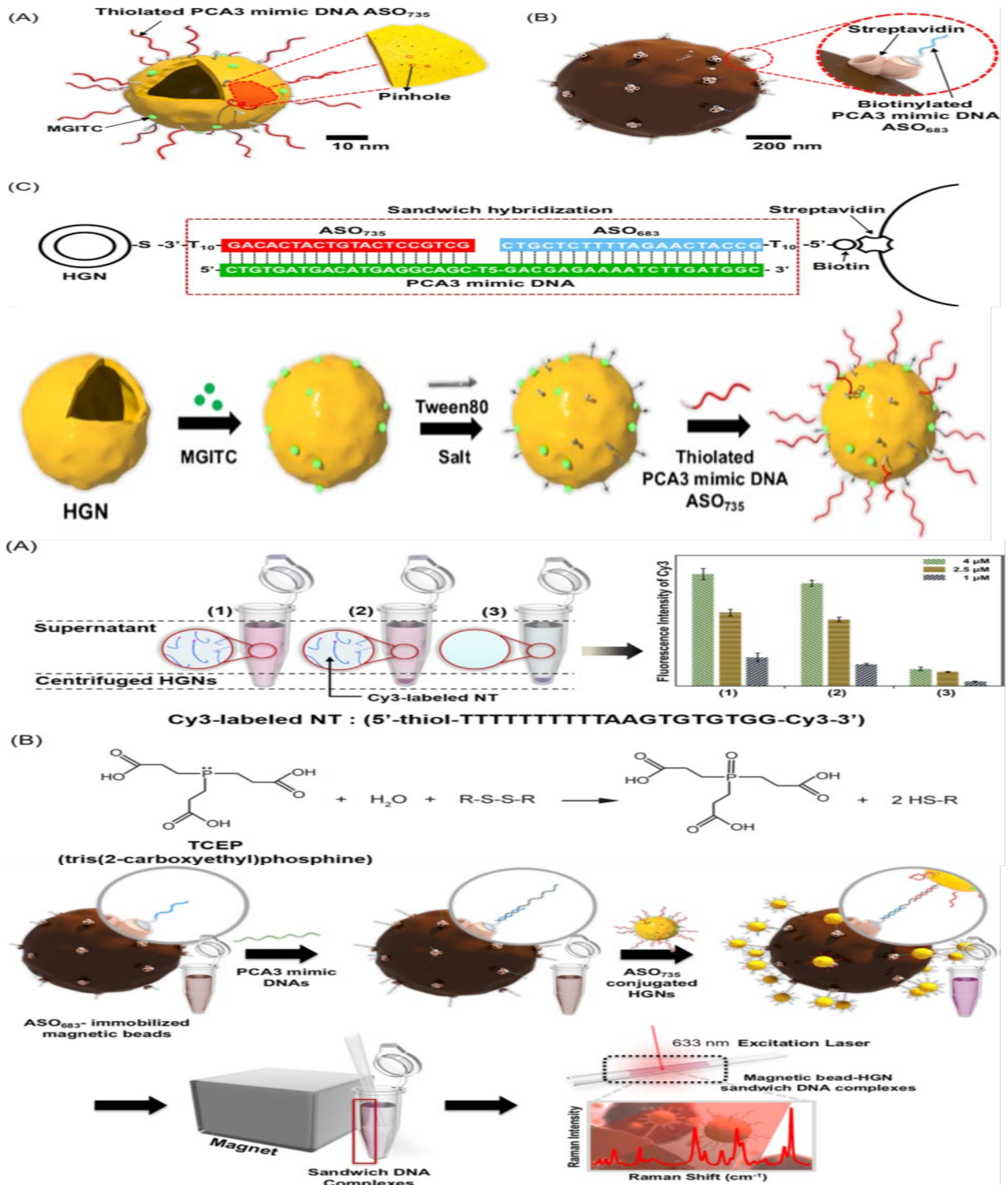


Figure 49: Processus de la TMA dans la détection du gène spécifique PCA3

4. Informativité du test :

La sensibilité du test s'en trouve théoriquement accrue, ce qui répond parfaitement à l'objectif ambitieux de détecter quelques copies de l'ARN d'intérêt dans un échantillon relativement abondant, en l'occurrence le premier jet urinaire.

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

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

Toutes les études mesurant l'expression de PCA3 dans les urines ont ainsi évalué simultanément, avec la même technique, le nombre de copies de l'ARNm du PSA. Les échantillons urinaires étaient alors considérés comme non informatifs si la quantité d'ARNm de PSA n'était pas significative : ces échantillons ne contenaient pas assez de cellules prostatiques pour que le test PCA3 soit interprétable de façon fiable.

La plupart des études publiées donne le taux d'informativité c'est-à-dire la proportion d'échantillons interprétables. Avec les tests de première et deuxième génération, ce taux d'informativité varie de 79 à 92 % [151, 152,153].

Une étude utilisant le test de troisième génération rapporte un taux de 98,2 % [132], un résultat concordant avec l'accroissement attendu de la sensibilité de la technique utilisée pour amplifier sélectivement de l'ARN cible.

La mesure de l'ARNm de PSA permet par ailleurs une normalisation du nombre de copies de l'ARN de PCA3 par le calcul du ratio PCA3:PSA (score PCA3). Dans la prostate normale, l'expression du PCA3 est théoriquement nulle alors que celle du PSA est réputée d'être constante d'un individu à l'autre.

Dans le cancer de la prostate, l'expression de PCA3 augmente alors que l'on sait que celle du PSA diminue en moyenne de 1,5 fois par rapport au tissu non cancéreux adjacent [156]. Il en résulte donc théoriquement une sensibilisation de la mesure du nombre de copies de PCA3, associée à la normalisation des taux d'un individu à l'autre.

VI. Evaluer la valeur diagnostique du PCA3 :

1. Test urinaire PCA3 chez des patients tout-venant candidats à des biopsies prostatiques :

Pour évaluer la valeur diagnostique du test PCA3 dans les urines, cinq études [8,151-153] : dont deux hollandaises, une autrichienne monocentrique, une américaine monocentrique et une canadienne multicentrique; ont comparé deux populations, séparées par les résultats histologiques des biopsies prostatiques : patients porteurs d'un cancer et patients n'ayant pas de cellule cancéreuse (prostate normale, prostatite aiguë ou plus souvent chronique, HBP).

Les ratios PCA3:PSA ont été comparés de façon à déterminer les performances statistiques du test : spécificité, sensibilité, VPP et VPN. Une courbe receiver operator characterization(ROC) a été établie.

Pour la construction de cette courbe,on fait varier le seuil à partir duquel on considère que le test est positif (ratio supérieur à la valeur choisie) puis,pour chaque seuil, on calcule sensibilité et spécificité.

La courbe est bâtie avec la valeur (1-spécificité) en abscisse et la sensibilité en ordonnée. La courbe ROC a deux intérêts majeurs.

- Le premier est qu'elle permet de définir le meilleur seuil à appliquer pour un test diagnostique : le meilleur seuil est celui qui correspond à la meilleure spécificité tout en préservant la sensibilité. C'est ce seuil que l'on peut alors proposer lors de l'utilisation éventuelle en pratique clinique.
- Le second intérêt est le calcul de l'aire sous la courbe (area under curve des anglo-saxons ou AUC) dont l'importance est corrélée à l'intérêt diagnostique du test : au minimum, l'AUC est de 0,5 (c'est la performance du test du pile ou face) et plus elle augmente, plus le test s'éloigne des performances d'un test uniquement lié au hasard.

Les résultats des cinq études cliniques en termes d'AUC montrent effectivement un intérêt du test PCA3 avec des chiffres variant de 0,66 à 0,87.

L'étude de Van gils et al donne par comparaison, chez les mêmes patients, l'AUC obtenue par le dosage sérique du PSA total et du PSA libre (respectivement 0,57 et 0,58), montrant au passage que ces dosages sériques sont peu performants (assez proches des performances du pile ou face pour des valeurs-seuils de 4 ng/ml) et que le test PCA3 leur est supérieur [153].

Une autre étude confirme aussi l'intérêt du calcul du ratio PCA3:PSA par rapport à la mesure seule du nombre de copies de PCA3 avec, pour ce dernier test, une AUC de 0,575 [132]. Les performances du test PCA3 en termes de sensibilité, spécificité et valeurs prédictives des cinq études sont données dans le Tableau. Pour une sensibilité un peu inférieure au dosage sérique du PSA (variant de 65 à 82 %), la spécificité apparaît franchement meilleure (de 66 à 89 %), de même que la valeur prédictive positive (48 à 75 %) et la valeur prédictive négative (80 à 90 %).

La valeur seuil de 35 semble être la plus discriminante. Les résultats de ces études attestent de la supériorité du score PCA3 sur le dosage du PSA (total et/ou libre) en termes de valeur prédictive (positive ou négative) et de spécificité, au détriment d'une sensibilité un peu inférieure.

Ainsi, dans la série de Van Gils et al. l'aire sous la courbe, ROC augmentait de 0,55 à 0,66 et 0,69 dans la série de Deras et al en comparant PSA et score PCA3 [95,153].

La spécificité était améliorée de 47 à 66 % en utilisant le score PCA3 plutôt que le PSA dans la série de Van Gils et al. [153].

Les patients ayant un test PCA3 négatif ont donc peu de chances d'avoir un cancer de prostate. Un autre point important est que les performances du score PCA3 persistent quel que soit le taux de PSA (inférieur à 4, de 4 à 10, supérieur à 10 ng/ml) ou le volume prostatique [95,151].

Le score PCA3 apporte donc une valeur diagnostique indépendante du PSA.

Tableau XXVIII: Résumé des cinq études de la littérature ayant évalué l'intérêt diagnostique de la mesure du score PCA3 .

	Origine de la population	Nombre de patients	Nombre d'Echantillons informatif/Cancer en (%)	Se%	Sp%	VVP%	VPN%	AUC PCA3	AUC PSA
Hessels et Al	Hollandaise monocentrique	108	NC 24 (22)	67	83	53	90	0,72	
Tinzl et al [151]	Autrichienne monocentrique	201	158 (79) 62 (39)	82	76	69	87	0,87	
Fradet et al. [152]	Canadienne multicentrique	517	443 (86) 152 (34)	66	89	75	83	0,86	
Groskopf et al. [132]	Américaine monocentrique	70	68 (98) 16 (24)	69	79	50	89	0,75	
Van gils et Al [153]	Hollandaise multicentrique	583	534 (92) 174 (33)	65	66	48	80	0,66	0,55
Deras et al [95]		570	NC(36)	54	74	54	74	0,69	0,55

Ces données sont prometteuses dans la mesure où les performances ainsi enregistrées montrent que le test est rarement positif en l'absence de cancer et que les patients ayant un test négatif ont peu de chances d'avoir malgré tout un cancer de la prostate. Un autre élément encourageant est que les résultats sont similaires quel que soit le taux de PSA, y compris dans la zone grise où les performances du PSA souffrent justement de plus d'imperfections [132,151 ,152].

2. Évaluation du score PCA3 chez les patients ayant une première série de biopsies négatives :

Aucune recommandation n'existe quant aux modalités de surveillance des patients ayant eu une première série de biopsies négatives, effectuées pour un toucher rectal anormal ou une élévation du PSA. Or dans la littérature 10 à 35 % des hommes ayant eu une première série de biopsies négatives, auront un cancer sur les deuxièmes biopsies.

Dans notre étude 33,34 des patients ayant eu une première série de biopsies négatives, ont un cancer sur les deuxièmes biopsies.

Deux études prospectives multicentriques : Nord-américaine (Marks et al) et Européenne (Haese et al) ont étudié l'apport diagnostique du test PCA3 chez des patients ayant eu une ou deux séries de biopsies prostatiques négatives [96,98].

Les résultats confirment le gain diagnostique du test, notamment grâce à une meilleure valeur prédictive négative comparée au dosage du PSA et au rapport PSA libre/PSA total (tableau II). Le risque d'avoir un cancer en cas de score PCA3 inférieur à 35 était de 17 et 22 %, alors qu'il était de 39 % en cas de score >35. [96,98]

Dans notre étude le risque d'avoir un cancer en cas de score PCA3 inférieur à 35 est de 37,5% et, alors qu'il est de 74 % en cas de score >35 .

Plus ce score est élevé, plus le risque de cancer est élevé. Dans la série européenne, seulement 12 % de cancers étaient retrouvés en cas de score PCA3 < 10, comparé à 41 % en cas de score PCA3 > 50.

Le score PCA3 était également indépendant du dosage du PSA total, de l'âge, du volume prostatique et du nombre de biopsies précédentes. Dans cette population de patients aux antécédents de biopsies négatives, le score PCA3 apporte un gain diagnostique important et discriminant, et permettrait en cas de faible score, d'éviter aux patients de nouvelles biopsies.

Tableau XXIX: Résultats de l'évaluation diagnostique du test urinaire PCA3 chez des patients ayant eu au moins une série de biopsies négatives, selon la littérature.

	Nombre de patients	Taux de cancer détectés (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC PCA3	AUC PSA
Marks et al. [98]	233	27	58	72	43	83	0.68	-
Haese et al. [96]	463	28	47	72	39	78	0.66	-
Fradet et al. [152]	91	-	74	87	74	87	-	-
V.VLAEMINCK GUILLEM et al.[141]	286	51,7	70	80	79	71	0.806	0.569
Notre série	12	50%	50	83	75	62,5	-	-

VII. Performances diagnostiques du test PCA3 :

Les performances du test PCA3 pour le diagnostic du cancer précoce de la prostate sont, selon les études actuellement publiées, prometteuses. Il reste bien sûr à définir la place exacte qu'il pourrait prendre en pratique clinique. Quant à la substitution du dosage sérique du PSA, voire aux biopsies prostatiques ou alors le considérer comme un éventuel biomarqueur qui viendrait en complément de ces autres démarches diagnostiques pour participer à la décision, au moins dans certaines situations cliniques difficiles, soit de faire des biopsies prostatiques, soit d'opter pour telle ou telle modalité thérapeutique.

1. Corrélation entre paramètres mesurés du test PCA3 urinaire et positivité de biopsies :

Dans notre étude, 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.

Soixante-quinze pour cents de nos patients ayant un score PCA3 ≥ 35 avaient une biopsie positive.

Globalement, pour le seuil de 35 habituellement retenu dans la littérature, le test nous a permis une sensibilité de 50% et une spécificité de 83,3%.

Ces chiffres sont cohérents avec les fourchettes respectives de sensibilité (53 à 82 %) et de spécificité (59 à 89 %) rapportées dans la littérature.

Dans l'étude française(V.Vlaeminck et al.) la sensibilité était de 70 % et la spécificité de 80 %. 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). [141]

2. Comparaison de performances PCA et PSA :

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.

Dans notre étude, le score PCA3 contrairement au PSA sérique, n'était pas corrélé au volume prostatique. Il n'y avait pas non plus de corrélation entre le score PCA3 et le PSA sérique. En plus du score PCA3 moyen qui était plus élevé chez les patients avec biopsies positives que chez les patients avec biopsies négatives. (Fig37,39). La médiane était significativement élevée : 34,5 versus 23.

3. Seuil de score PCA3 :

Le seuil de 35 représente un bon compromis entre les exigences d'une sensibilité suffisante (50 %) et d'une spécificité nécessaire (83,3 %) 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 (62,5% dans notre étude).

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. Cependant dans notre étude et pour un seuil de 20, la probabilité d'avoir un cancer en cas de score PCA3 inférieur à 20 est passé de 37,5% à 50%.

Et donc on aurait évité une biopsie de prostate (50 %) et on aurait ignoré un cancer de la prostate. En appliquant le seuil de 35, on avait évité 5 biopsies (62,5 %) biopsies de prostate mais on aurait ignoré 3 cancers de la prostate.

4. Sélection des patients :

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.

5. PCA3 et morbidités des biopsies prostatiques :

Les imprécisions concernant la réalisation de biopsies prostatiques 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 à posteriori inutiles. S'accompagnant d'une morbidité non négligeable, ces re-biopsies sont de plus génératrices d'anxiété pour les patients.

Dans notre étude, les complications de la biopsie étaient d'une valeur non négligeable, dont la rectorragie et l'hémospemie (41,7%) puis l'urétrorragie (33,4%) étaient les complications les plus fréquentes.

Dans l'étude de V. Vlamnick et al, l'hématurie et l'hémospemie étaient les symptômes les plus souvent retrouvés : respectivement chez 71% et 60% des patients, viennent ensuite, par ordre de fréquence les rectorragies. [141]

Le PCA3 serait un moyen qui pourrait nous éviter les biopsies non nécessaires d'autant plus que plusieurs études ont montré que le test urinaire PCA3 conservait ses performances prédictives en cas d'ATCD de biopsies, dont 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 [95].

6. Corrélation PCA3 urinaire avec le volume, et ou 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 [157-159].

Dans notre étude, le score PCA3 moyen était plus élevé chez les patients avec score de Gleason à 7 que chez ceux avec score de Gleason à 6, mais reste non significative (de 34,25 % vs 33,5% respectivement).

Quant à la différence pour la proportion de carottes envahies et la proportion de tissu envahi (témoins du volume tumoral), elle était significative allant jusqu'à 70% pour un score de Gleason à 7.

L'objectif du dépistage individuel du cancer de la prostate serait alors de distinguer les cancers agressifs, nécessitant un traitement radical, des cancers indolents, autorisant une surveillance active.

Van Gils et al. N'ont pas retrouvé d'association significative entre un score de PCA3 élevé et les facteurs classiques histopronostiques (volume tumoral, pT, score de Gleason). En revanche, la médiane du score PCA3 était significativement plus élevée chez les patients avec cancer significatif sur la pièce de prostatectomie (volume tumoral > 0,5 ml, absence de Gleason 4 ou 5 [157]).

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) [96, 158, 159].

En analyse multivariée, le score PCA3 ressortait comme facteur prédictif indépendant du volume tumoral [158]. 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 [159]. En revanche, le score PCA3 ne semble pas corrélé au score de Gleason biopsique [98,159].

VIII. Variation du PCA3 urinaire après biopsie de prostate transrectale échoguidée :

Le taux de PSA augmente légèrement dans les suites d'un toucher rectal, et de manière importante et prolongée immédiatement après des biopsies de prostate.

Quant au PCA3 urinaire, une étude française a été menée en 210 au service d'urologie, centre hospitalier universitaire, CHRU la Milétrie, pour évaluer sa stabilité après biopsies.[160]

Quinze patients étaient candidats à la réalisation d'une biopsie de prostate échoguidée par voie transrectale, le score PCA3 urinaire a été dosé deux fois.

Le premier dosage a été fait suite à une consultation où un échantillon urinaire a été recueilli après la réalisation d'un toucher rectal appuyé, et une deuxième fois dans les deux heures qui suivaient la réalisation de la biopsie.

L'intervalle moyen entre les deux dosages était de 14 jours (médiane 15 jours). La mesure du PCA3 a été réalisée par le même biologiste.

Les patients avaient un âge moyen de 67,3 ans (59—79). Le PSA total moyen et le rapport moyen du PSA libre/total (médiane) étaient respectivement de 6,6 ng/mL (5,7) et 15,8 % (15,5). Le volume prostatique moyen était de 43,6 cm³.

Sept patients avaient des troubles urinaires modérés du bas appareil urinaire. Le toucher rectal était suspect chez huit patients.

Six (40 %) avaient un cancer de prostate sur les biopsies, tous à un stade cliniquement localisé. Le score de Gleason médian était de 6.

Le score moyen de PCA3 avant et après biopsies était respectivement de 36 (9—287) et 27 (5—287) sans différence significative.

La variation médiane entre les deux dosages était de -18 %. En considérant un seuil de PCA3 à 35, deux patients ont changé de catégories : un est passé de 51 avant à 31 après biopsies (PSA 4,6 ; biopsie négative), l'autre est passé de 36 à 27 (PSA 5,6, cancer de prostate à bas risque).

En considérant les six patients présentant un cancer de prostate, le score PCA3 médian (moyenne) avant et après biopsies était respectivement de 51,5 (60,8) et 44,5 (54,8) sans différence significative. La variation médiane avant et après biopsie était de -1,5 %.

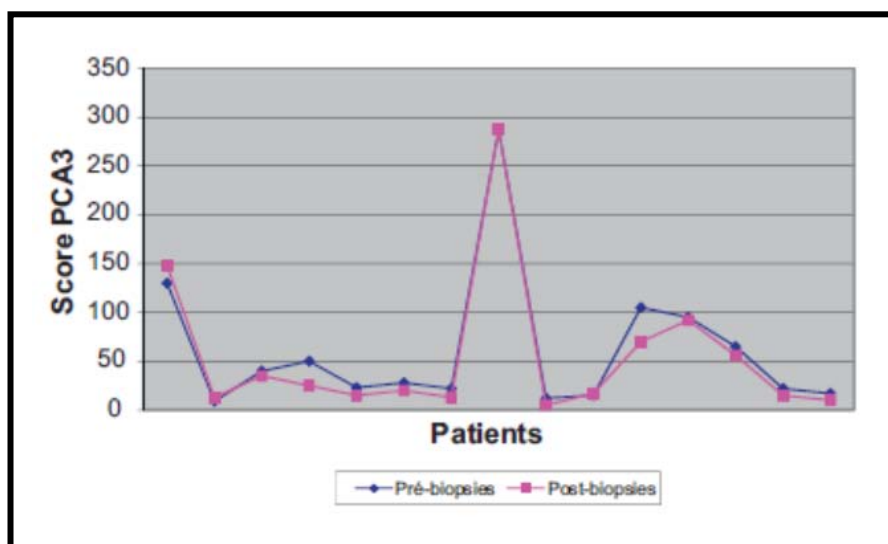


Figure 50: Score PCA3 pré- et post-biopsies de prostate.

Il n'y avait donc pas de différence significative entre le score PCA3 avant et après BP. Il y avait même une tendance non significative à la baisse du score % en moyenne). Ces résultats étaient constatés que le patient soit porteur d'un cancer de prostate ou non.

Et Donc la réalisation de biopsies de prostate ne contre-indique donc pas le dosage du score PCA3 dans un délai bref. Car son expression est uniquement liée à la présence de tissu cancéreux dans la prostate, et son dosage est dépendant de la charge des urines en cellules prostatiques malignes [85,161]. Contrairement à l'augmentation du taux sanguin de PSA qui n'est pas due à une surexpression de PSA, mais à un excès de passage dans la circulation par altération de l'architecture prostatique. La réalisation de BP qui entraîne une effraction capsulaire et des lésions directes de la prostate, responsables de la hausse importante et immédiate du taux de PSA sanguin. [96,98,162]

Le score PCA3 étant rapporté à cette cellularité par mesure et rapports du nombre de copies d'ARNm PCA3 sur le nombre de copies d'ARNm PSA, son taux ne varie donc théoriquement pas en fonction de la cellularité des urines.

IX. PCA3 urinaire et pronostic :

1. Test PCA 3 et critères histopronostiques des biopsies :

L'utilisation du test urinaire PCA3 à visée pronostique semble avoir pour objectif de pouvoir adapter le traitement à l'agressivité réelle du cancer de la prostate diagnostiqué par des biopsies.

D'autant plus que l'analyse histologique des biopsies ne reflète qu'imparfaitement la véritable agressivité du cancer qu'elle soit évaluée en termes d'extension dans l'espace, de différenciation (score de Gleason), ou encore de résecabilité . Vue que jusqu'à 50 % des tumeurs classées Gleason 6 se révèlent finalement être de score de Gleason 7 ou plus sur la pièce de prostatectomie

Quelques éléments de réponse sont déjà disponibles. Si l'intérêt diagnostique de PCA3 est fortement suggéré, son apport pour l'établissement d'un pronostic, est beaucoup moins certain. Il n'a ainsi pas été mis en évidence de corrélation entre l'expression de PCA3 et le stade pT ou le score de Gleason [142,143,144].

Dans notre étude la différence du score PCA3 urinaire par rapport au score de Gleason déjà cité était presque non significative. On ne pourrait donc pas conclure quant à l'utilisation du score PCA3 comme indicateur du score de Gleason

De même Marks et al. n'ont pas montré de différence significative pour le score urinaire de PCA3 chez 60 patients atteints de cancer selon que le score de Gleason était de 6 ou de 7 [98]. La valeur du score PCA3 ne permet pas non plus de prédire ni le stade pT, ni le volume tumoral, ni le score de Gleason, ni d'autres caractéristiques tumorales comme la localisation (zone transitionnelle ou périphérique) ou la distance entre la tumeur et l'urètre [146].

Aucune autre étude n'a spécifiquement été dédiée à la recherche d'un rôle pronostique de la mesure de PCA3 dans aucun liquide biologique, mais 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.[94]

En outre, l'évaluation d'un rôle pronostique du score PCA3 correspond, dans la littérature, à trois situations cliniques :

- la recherche d'une corrélation avec des marqueurs histopronostiques dans les études diagnostiques réalisées chez des patients adressés pour biopsies prostatiques.
- la recherche d'une corrélation avec des marqueurs histopronostiques dans les études réalisées sur des pièces de prostatectomie radicale.
- la recherche d'une corrélation avec le résultat de biopsies futures chez des patients avec cancer de la prostate préalablement prouvé par des biopsies et éligibles pour l'inclusion dans un programme de surveillance active.

La sensibilité même du test, positif même en présence d'un faible contingent tumoral (moins de 10 % de cellules cancéreuses sur les échantillons) [8,142], laisse penser qu'une corrélation entre le score et le pronostic est peu probable : le test PCA3 semble plutôt correspondre à un outil de diagnostic précoce.

2. Test PCA3 et cancer indolent :

la prise en charge des patients présentant, sur des biopsies antérieures, un cancer dont les caractéristiques évoquent un cancer peu évolutif ou indolent, pose une situation clinique problématique, les critères sont diversement exprimés selon les auteurs mais, globalement, il s'agit de cancers bien différenciés (score de Gleason ≤ 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 33 % de carottes envahies).

Dans ce cas aussi, il n'y a pas de recommandations consensuelles sur les modalités de la surveillance, dont les critères imposant la réalisation d'une nouvelle série de biopsies, et délai de réalisation.

Dans notre étude, notre effectif ne nous permet pas une analyse en sous-groupe, même si le score PCA3 a tendance à être plus bas dans le groupe 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.

X. PCA3 et surveillance :

Le PCA3 urinaire pourrait constituer un outil de surveillance dans une population particulière de patients : ceux qui ont déjà eu des biopsies prostatiques négatives alors qu'ils présentaient une suspicion clinique (toucher rectal anormal) ou biologique (augmentation des taux de PSA).

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

On ne sait pas par exemple, pour peu que les anomalies cliniques ou biologiques qui ont conduit au premier jeu de biopsies prostatiques persistent, si de nouvelles biopsies sont absolument nécessaires. Dans la population des cinq études déjà citées, il semble bien que les performances du test PCA3 soient globalement similaires à la population générale [98,152]. La prévalence du cancer diagnostiqué sur les résultats des rebiopsies oscille entre 14 et 36 %, la valeur prédictive négative est de 83 à 94 %, ce qui signifie que le risque d'avoir un cancer si le test PCA3 est négatif après au moins une série de biopsies négatives est faible (6 à 17 %).

Le test PCA3 constitue ainsi une aide potentiellement précieuse pour la décision de nouvelles biopsies prostatiques chez les patients ayant déjà eu au moins une série de biopsies négatives.

XI. Rôle de l'inflammation prostatique, et l'élévation du Score de PCA3 urinaire dans la prédiction du Cancer de la prostate :

1. L'inflammation et carcinogénèse prostatique :

Le rôle de l'inflammation dans la carcinogénèse prostatique n'est pas encore totalement élucidé. La question qui revient souvent est de savoir si l'existence de lésions inflammatoires au sein d'une première série de biopsie prostatique était un facteur de risque de survenue d'un cancer de la prostate.

Une infection chronique ou un état inflammatoire chronique est responsable de 20 % de l'ensemble des cancers avec des preuves indiscutables pour le cancer du colon, du foie ou de l'estomac par exemple.

Depuis 1992, le rôle de l'inflammation dans la carcinogénèse prostatique est envisagé de plus en plus sérieusement.

De Marzo a publié une nouvelle lésion atrophique, régénérative et associée à des lésions inflammatoires chroniques, la *proliferative inflammatory atrophy*(PIA), il décrit un lien possible entre ces lésions et le PIN de bas grade [163,164]

Sur le plan épidémiologique, Dennis et al. reprennent 11 études cas-témoins et concluent à un OR de 1,6 pour la survenue d'un CaP en cas d'antécédent de prostatite symptomatique [165]

Ces études sont exposées à des biais importants de déclaration et de détection et les résultats sont contrastés. [166]

Sur le plan biochimique, il existe un microenvironnement oxydatif au sein de la prostate inflammatoire avec production de radicaux libres. Ce stress oxydatif est responsable d'agressions tissulaires à répétition, induisant une prolifération cellulaire compensatoire et un risque de modifications néoplasiques. [167]

Par ailleurs, le polymorphisme des gènes participant à la chaîne de la réaction inflammatoire entraîne une exposition différente au CaP. Le gène codant pour la GST-P1, détoxifiant naturel de l'organisme, a été particulièrement étudié car son inactivation, qui est la modification génétique la plus fréquente dans le CaP, expose les tissus au stress oxydatif.[167]

Une revue de la littérature publiée en 2007 souligne le poids de ces arguments en faveur de l'inflammation dans le développement du CaP, mais les auteurs demeurent prudents dans leurs conclusions : l'inflammation ne peut pas actuellement être incluse dans la stratification d'un risque pour la survenue d'un CaP.[168]

La prostatite asymptomatique (National Institute of Health, catégorie IV) est la plus répandue, la moins connue et constitue une piste intéressante pour déterminer un lien entre les lésions inflammatoires et la survenue d'un CaP.

Cette inflammation est le plus souvent chronique et n'est mise en évidence que par examen anatomopathologique des biopsies prostatiques (BP) ou des copeaux de résection transurétrale de prostate, sa prévalence varie de 32 à 81 % dans des populations d'hommes candidats au dépistage du CaP (élévation du PSA).[169]

Analyser le lien qui existe entre l'inflammation prostatique histologique et la survenue du CaP permet ainsi de prendre en compte la majorité des prostates inflammatoires, sans biais de déclaration ni de détection.

MacLennan et al. ont évalué, en 2006, la présence et le degré de l'inflammation chronique chez 177 patients dont 84 ont eu des biopsies itératives sur une période de cinq ans, avec des modalités de suivi non décrites (64 % avec inflammation chronique et 30 % sans inflammation). Les auteurs concluaient sur une plus forte incidence de CaP dans le groupe inflammatoire (20 % vs 6 %, p non communiqué), en associant les lésions concomitantes au CaP et celles isolées. [170]

En 2007, Wolters et al., de la section Rotterdam de l'étude *European randomized study of screening for prostate cancer* (ERSPC), ont inclus 98 patients ayant eu une biopsie initiale négative pour le CaP et rebiopsiés systématiquement à quatre ans. Dans cette étude, les patients qui avaient des lésions précancéreuses (PIN et ASAP) ont été exclus et l'inflammation chronique n'apparaissait pas comme un facteur prédictif de CaP ($p = 0,85$). [171]

En 2010, Molimard et al. du Val de Grâce, ont inclus 201 patients, avec un suivi médian de 2,1 ans (délai entre la première et la dernière série de BP). Cent vingt-six patients (62,7 %) avaient des lésions inflammatoires (groupe inflammatoire -GI-) à la première série de biopsie,

97 patients ont déclaré un CaP (48,3 %) dans le suivi dont 58 du GI. L'inflammation présente sur la première série de BP n'était pas un facteur prédictif de survenue du CaP (RR = 0,9, $p = 0,6$).[172]

A contrario, dans leur série, l'inflammation diffuse sur la première série de BP avait une tendance à la significativité pour un rôle protecteur dans le développement d'un CaP (RR = 0,5, $p = 0,07$), rejoignant ainsi l'étude de Karakiewicz et al., la plus grande étude avec 4526 patients à avoir étudié la coexistence des lésions inflammatoires et de CaP sur des lames de BP, et qui concluait que l'inflammation chronique donnait très significativement un effet protecteur pour le CaP (OR = 0,20, IC 95 % : 0,15—0,28).[173]

Cependant, Morote et al. ont analysé les biopsies de 284 sujets en ne mettant pas en évidence de différence de PSA entre les groupes sans et avec inflammation, ils ont, en revanche, montré que le taux de PSA était corrélé au volume de la prostate. [174]

Dans une étude récente, Liu et al. ont pu établir un lien de causalité entre l'inflammation et le cancer de la prostate. Les cellules progénitrices luminales qui expriment des taux très bas de CD38 se répandent autour des foyers inflammatoires et peuvent de ce fait initier des lésions néoplasiques.[175]

Les lésions atrophiques étaient présentes dans 2 cas, soit dans 16% des cas dans notre étude, ce qui est très en dessous de la prévalence retrouvée dans la littérature (de 88 à 94 %). [176]

Notre étude retrouvait une tendance prédictive pour la survenue du CaP (RR = 1) pour les patients présentant des lésions de dystrophie versus ceux qui n'en présentaient pas. Ces données vont dans le sens des constatations de De Marzo qui considérait les lésions de dystrophie comme une lésion préneoplasique précoce. [164]

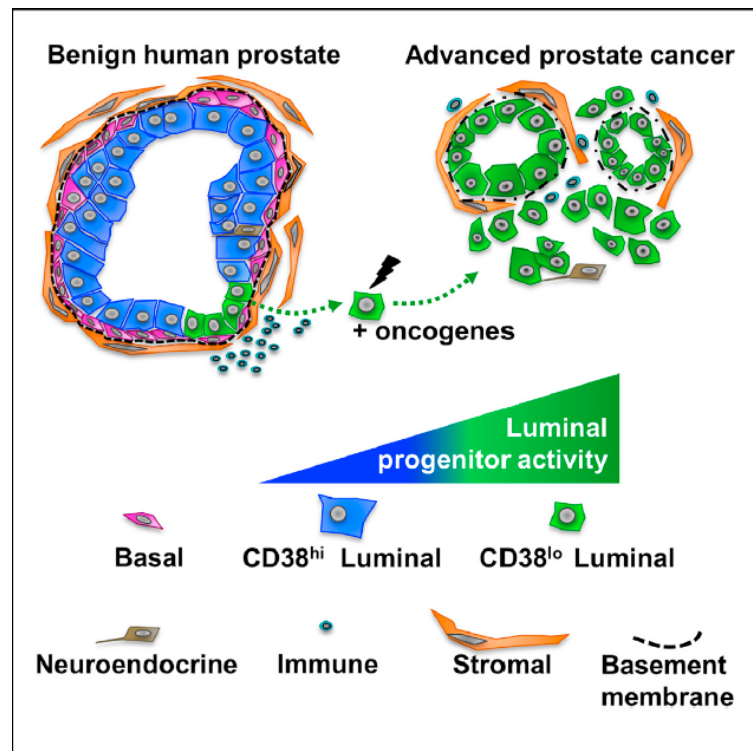


Figure 51: activité des cellules luminales et initiation de CaP.

Dans notre étude, l'inflammation diffuse était associée à une élévation significative du PSA, ce qui rejoint les données classiques de la littérature. [177]

Cette inflammation était retrouvée dans 10 biopsies initiales, soit dans 83% des cas. Et parmi ces 10 patients, 6 soit 60% ont développé un cancer de prostate à la deuxième ou à la troisième série de biopsies.

Notre faible échantillon ne nous autorise pas à tirer des conclusions quant à la relation de cause à effet.

2. L'inflammation et le taux de PCA3 à des niveaux très élevés :

Devant des taux de PCA 3 élevés, de l'ordre de 100 et plus, la spécificité de ce test dans la détection du cancer de la prostate devrait être maintenue en cas de prostatite.

Ainsi Alkasab T et al avaient suggéré Que le test PCA3 urinaire dans la population masculine générale pourrait conduire au diagnostic précoce et gestion des changements qui améliorent les résultats pour les hommes atteints ou à risque d'être atteints de cancer de la prostate.

Dans le cadre de l'évaluation clinique du PCA3 élevé (> 100), L'objectif dans cette étude prospective(de Janvier 2012 à Août 2013) chez 260 Patients candidats à biopsie avec suspicion de cancer de la prostate, ou patients en surveillance active dont la maladie est déjà connue; était d'analyser l'impact du taux de PCA3 > 100 , dans la prise en charge clinique des patients surtout avec des taux PSA élevés ,ainsi qu'évaluer sa valeur diagnostique et sa valeur prédictive dans l'agressivité de la tumeur.

Sur les seize patients avec score PCA3 > 100 qui ont été analysés avec leurs biopsies correspondantes, 62% avaient un cancer de la prostate dont 65% de haut grade.

Parmi les patients sans cancer à la biopsie, 83% avaient une inflammation aiguë. La sensibilité

Et la spécificité de PCA3 était respectivement de 62% et 39%.

L'âge moyen, PSA, PCA3 était respectivement de 68, 112, 7.01

En effet t malgré des preuves antérieures suggérant que L'inflammation n'est pas responsable d'un PCA3 élevé, les données de cette étude indiquent que Certains hommes avec des niveaux extrêmement élevés ont une inflammation importante.

Les cliniciens devraient être conscients de ces résultats. Plus de données seraient nécessaires pour Valider ces résultats. [178]

XII. PCA3 urinaire et autres marqueurs biologiques :

Une dernière perspective concerne le couplage du score PCA3 avec d'autres marqueurs diagnostiques. L'idée générale, commune en fait à de nombreux cancers, est de penser que la démarche diagnostique sera d'autant plus fiable qu'elle sera basée sur l'évaluation de plusieurs marqueurs.

En dehors du score PCA3, deux biomarqueurs sont particulièrement présents dans la littérature récente : les fusions TMPRSS2:ERG et l'index PHI.

1. PCA3 et Gène de fusion TMPRSS2:ERG :

La fusion du gène androgéno-régulé TMPRSS2 (transmembrane protease, serine 2) aux gènes codant les facteurs de transcription ERG ou ETV1, membres de la famille ETS, a été décrite comme étant récurrente dans la majorité des cancers de la prostate en 2005 [129]

D'autres études ultérieures, réalisées dans un contexte de dépistage individuel par le dosage du PSA, ont confirmé la présence d'une fusion impliquant un gène de la famille ETS dans environ 50-60 % des cancers de la prostate [179].

Les fusions TMPRSS2:ERG représentent environ 90 % de toutes les fusions impliquant un facteur ETS et sont typiquement détectées dans les chromosomes par une technique d'hybridation fluorescente in situ (FISH ou fluorescence in situ hybridization) [179]. Son surexpression est hautement spécifique de la présence de tissu prostatique cancéreux [179,180].

Comme l'ARN de PCA3, l'ARNm de TMPRSS2:ERG est détectable dans les urines et sa présence a été très vite testée pour sa capacité à prédire le résultat des biopsies prostatiques

[181–184]. Un test urinaire spécifique, identique à celui développé pour PCA3, a secondairement été développé [185].

À ce titre, il faut souligner que la mesure de biomarqueurs dans les urines ne concerne pas le seul PCA3. Ainsi par exemple déjà été évaluée la valeur diagnostique de l'activité télomérase et de l'hyperméthylation du promoteur de la glutathione-S-transferase P1 (GSTP1) pour le cancer de la prostate dans les urines recueillies après massage prostatique [186].

Reste à déterminer si la combinaison des tests PCA3 et TMPRSS2:ERG permet de compléter utilement le dosage sérique du PSA, de meilleure façon qu'un seul des deux tests. Sur un plan théorique, les études histologiques ont donné des résultats contradictoires quant à l'éventuelle corrélation entre l'expression du gène PCA3 et la présence de la fusion :

Une première étude, Robert G et al ayant suggéré que la fusion pouvait être détectée dans les tissus cancéreux qui n'exprimaient pas PCA3 .D'autres étude sont par ailleurs montré que les territoires d'expression pouvaient en fait se chevaucher, voire que les expressions de PCA3 et de la fusion étaient corrélées l'une avec l'autre. [187,188].

Les études diagnostiques ayant rapporté la combinaison des deux marqueurs ont cependant suggéré que les deux marqueurs étaient des prédicteurs indépendants l'un de l'autre du résultat des biopsies, que le test PCA3 avait la meilleure sensibilité alors que le test TMPRSS2:ERG avait la meilleure spécificité, par exemple 93 % et 87 %, respectivement, pour Salami et al. [183].

Hessels D, et al. Montre que La sensibilité du test PCA3 dans son étude est de 62 %. Elle est de 37 % pour la détection de l'ARNm de TMPRSS2-ERG et monte à 73 % lorsque les deux marqueurs sont utilisés conjointement [181].

La sensibilité globale devrait alors être améliorée dans la mesure où le test global serait considéré comme positif si au moins un marqueur est positif, de même que la spécificité si la positivité du test global est nuancée par la nécessité d'avoir au moins un marqueur connu pour son extrême spécificité positif.

L'étude américaine de LeRoy J en 2013, confirme que la meilleure stratification des patients selon le risque de positivité des biopsies, montrant de surcroît une corrélation entre le risque ainsi défini par la combinaison des deux marqueurs et le risque d'avoir un cancer significatif : 5 % de patients avec cancer agressif dans le groupe à faible risque de cancer contre 80 % dans le groupe à fort risque de cancer [189].

Par ailleurs Feibus et Al. aient montré dans une cohorte portant sur 304 patients dont 182 (60%) étaient afro-américains; ,139 (46%) avaient un Cap (69% Afro-américains). Et dont score PCA3 et TMPRSS2:ERG étaient élevés chez les hommes avec CaP, que le PCA3 urinaire avait une meilleure prédiction pour la présence des cancers de haut grade contrairement au TMPRSS2:ERG qui n'a pas prouvé de concordance statistique dans la détection de Cap. [190]

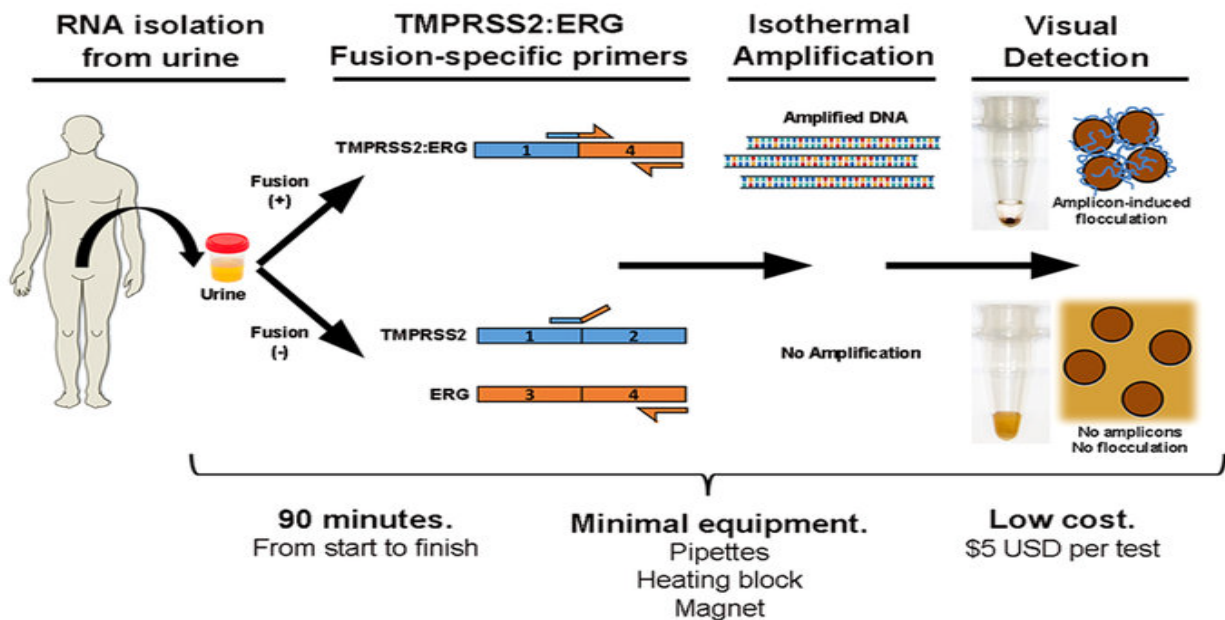


Figure 52 : détection dans les urines et amplification des gènes de fusion TMPRSS2:ERG

2. PCA3 et index PHI :

Comme pour le test PCA3, le calcul de l'index PHI semble apporter au dosage sérique du PSA la spécificité dont il manque et c'est sur cette base qu'il a reçu l'agrément de la FDA en 2012.

Quelques études ont rapporté sur les deux dernières années la combinaison de l'index PHI et du score PCA3 [108]. Les deux sont meilleurs que le PSA et sont des prédicteurs indépendants l'un de l'autre de la positivité des biopsies prostatiques [184].

Les deux études les plus récentes, utilisant l'analyse par courbe de décision, suggèrent que l'index PHI s'accompagne d'un meilleur bénéfice clinique pour le nombre de biopsies évitées et le risque d'ignorer un cancer [108,191].

Par contre, le score PCA3 ferait mieux la distinction entre les patients porteurs d'un cancer de la prostate et ceux porteurs d'une HGPIN [108].

XIII. Impact médico-économique de l'utilisation du test PCA3 :

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

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

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

L'utilisation pratique du test urinaire PCA3 vise en effet à ne limiter les biopsies qu'aux patients qui en ont réellement besoin, et on privilégiant la VPN à éviter de faire des biopsies à des patients qui n'en ont pas réellement besoin.

Les données médico-économiques concernant le score PCA3 sont très pauvres. Il n'existe en fait qu'une seule étude dans la littérature [192]. Dans cette étude, le modèle de l'impact du budget a été construit en appliquant 2 modèles de RAM (Méthode d'Ajustement par Randomisation) à une cohorte de 808 hommes français bénéficiant de biopsies prostatiques.

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

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

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

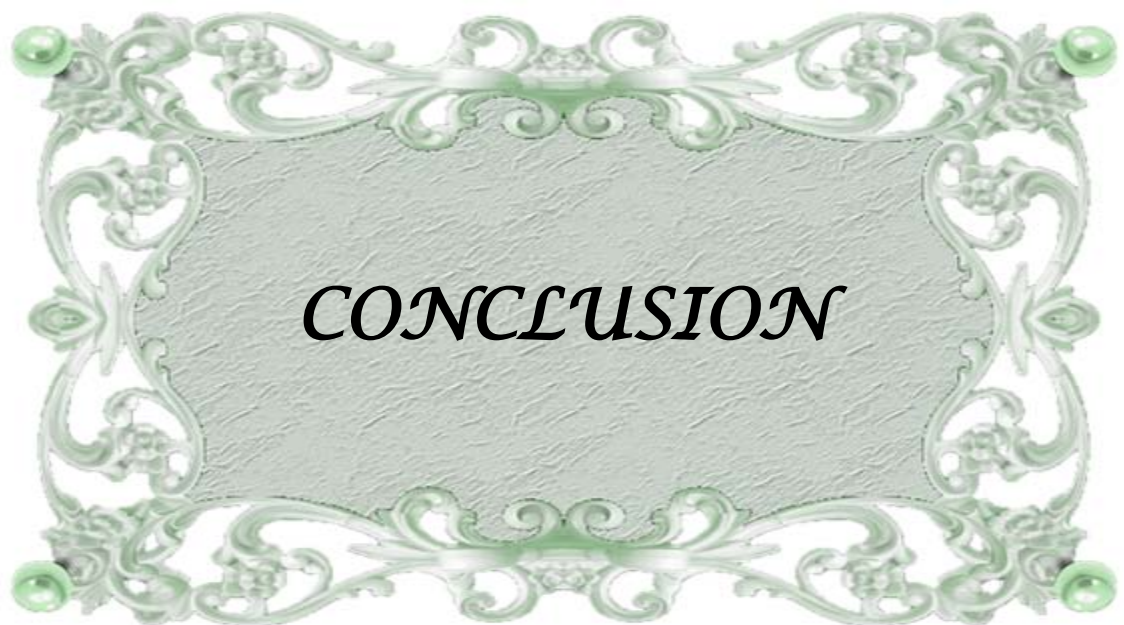
Une biopsie répétée était jugée inappropriée chez 5 % des hommes quand le modèle sans le PCA3 était utilisé et chez 37 % des hommes quand le modèle avec le PCA3 était utilisé.

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

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

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

Ces chiffres suggèrent fortement que le coût du test serait au moins amorti (voire inférieur) par l'économie en termes de biopsies évitées et de complications liées aux biopsies évitées. Reste que l'étude réalisée par Malavaud et al. est théorique et qu'une étude médico-économique prospective spécifiquement dédiée au test PCA3 est nécessaire. [192]



Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme et constitue la 5ème cause de décès par cancer, sa détection précoce s'appuie toujours sur le toucher rectal et le dosage du PSA sérique total.

Cependant, la sélection des patients candidats aux biopsies prostatiques nécessite de moduler le PSA en fonction du volume prostatique et de prendre en compte son évolutivité, il est un marqueur sanguin ayant une faible spécificité : il peut être également augmenté en cas de prostatite ou HBP.

On peut 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). Les dérivés du PSA tels que la densité du PSA, la vélocité du PSA et le rapport PSA libre / PSA total sont des compléments utiles mais le choix de la valeur seuil reste mal précisé et dépend du rapport sensibilité spécificité souhaité.

De nouveaux et nombreux biomarqueurs prometteurs ont vu le jour dans une tentative d'améliorer le dépistage, le diagnostic et le traitement du CaP. Néanmoins, parmi ces marqueurs biologiques, très peu atteindront le stade de la commercialisation et entreront dans la pratique clinique ;Et de là vient le PCA3 urinaire qui tient une place à part, sa mesure dans les urines remplit pour l'instant un certain nombre de points du cahier des charges demandé à un marqueur utilisable en pratique clinique : l'échantillon biologique est facile d'accès (recueil des urines après toucher rectal appuyé), la technique de mesure est développée avec un kit commercial déjà disponible, les performances statistiques du test PCA3 sont bonnes, et retrouvées par plusieurs équipes différentes sur des populations d'origines différentes.

Notre étude confirme l'intérêt du test urinaire PCA3 pour la prédiction de la positivité de biopsies prostatiques réalisées pour suspicion de cancer de la prostate. Il permet d'apporter au dosage sérique du PSA la part de spécificité qui lui manque. Ainsi, l'utilisation du score PCA3,

avec un seuil de 35, lui confère des performances identiques quelles que soient les concentrations sériques du PSA.

Il reste à déterminer ses indications en pratique clinique, en privilégiant la distinction entre cancer et prostate non cancéreuse, la distinction entre cancer évolutif et cancer indolent ou encore la meilleure sélection des patients pouvant réellement bénéficier des biopsies prostatiques. Il pourrait avoir également un intérêt particulier dans certaines situations cliniques difficiles à gérer comme l'existence d'une concentration sérique du PSA dans la zone grise de 4 à 10ng/ml.

Son utilisation en dépistage n'est pour l'instant pas souhaitable en raison du coût élevé du kit d'examen. D'un point de vue pronostique, de plus larges séries sont nécessaires afin de confirmer sa corrélation au volume tumoral et sa capacité à distinguer cancer indolent et cancer significatif.

Il s'avère de plus en plus nécessaire que l'on s'oriente, non seulement vers la recherche d'un biomarqueur unique capable à lui seul d'aider à la prise de décision clinique et thérapeutique, mais vers la recherche de la juste combinaison d'un panel de biomarqueurs qui pourraient modifier les pratiques diagnostiques mais aussi les améliorer .



**Fiche d'exploitation : Place du test de PCA3 urinaire dans le
diagnostic du cancer de la prostate**

1-Identité

No :

Nom et prénom :

Niveau socio-économique :

ATCDS personnels :

-HBP : oui Non

- prostatite : Oui Non

- RTUP : Oui Non

- Autres :

ATCDS familiaux :-HBP : Oui Non

-cancer de la prostate : Oui Non

2- Examen Clinique :

-signes cliniques : Signes généraux : -AEG : Oui Non

-Fièvre : Oui Non

Autres :

-Signes urinaires : Oui Non

- si oui lesquels : - Dysurie : Oui Non

- RAU : Oui Non

- Urgenturie : Oui Non
- Brûlures mictionnelles : Oui Non
- pollakiurie : Oui Non
- hématurie : Oui Non

-données du TR :

3-Bilans Biologiques :

- taux de PSA :
- rapport PSAlibre /PSA total
- score PCA3 urinaire
- Urée :.....g/l – Créatinine :.....mg/l
- TP : % – TCK :.....
- ECBU :

4-Bilans para cliniques :

Echographie prostatique :

- Taille de la prostate :.....g
- Aspect : -homogène -hétérogène
- Echogénéicité : - hypoéchogène - hyperéchogène

Biopsie prostatique :

- indication :.....
- Biopsies antérieures : Oui Non
- Résultat : négatif cancer PIN ASAP
- Préparation rectale : Oui Non
- Si oui laquelle :.....

- Antibioprophylaxie : Oui Non
 - Si oui laquelle :.....
- Antibiothérapie : Oui Non
 - Si oui laquelle :.....
- Anesthésie : Oui Non
 - Si oui laquelle :.....

Résultat anatomopathologique :

- Nombre de biopsie :
- site :....
- Longueur des biopsies :....
- Tissu tumoral :.....
- Score de Gleason :....
- Présence de la capsule :.....
- Envahissement de la capsule :....
- Engrainement péri nerveux :...

Complications

- Fièvre : Oui Non
- Prostatite : Oui Non
- Abscès prostatique : Oui Non
- Hémospermie : Oui Non
- Urétrorragie : Oui Non
- Rectorragie : Oui Non
- Autres :.....

5-Evolution :

- contrôle PSA à 6 mois :
- 3ème série de biopsies



Résumé

Depuis la découverte, à la fin des années 1990, du gène PCA3 et de sa surexpression différentielle entre le cancer et le tissu prostatique non cancéreux, plusieurs études ont évalué l'intérêt diagnostique et des méthodes de mesure quantitative de son expression ont été développées et standardisées, fiables et reproductibles de mesure des copies d'ARNm de PCA3 dans les urines, permettant de calculer un score.

Par ce travail nous souhaitons évaluer les performances diagnostiques du test PCA3 urinaire en terme d'efficacité diagnostique, de bénéfice clinique, de réduction du nombre de biopsies ou de complications liées aux biopsies potentiellement évitables ; par une étude prospective menée au service d'urologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech déroulée entre Mars 2016 et Janvier 2017, incluant 12 patients adressés pour biopsies prostatiques chez qui, une suspicion d'un cancer de la prostate persistait, malgré une ou plusieurs séries de biopsies de la prostate négatives, du fait d'une augmentation du PSA sérique, et/ou d'un toucher rectal anormal.

L'âge moyen était de 62,8 ans, la taille moyenne de la prostate était de 46,66 grammes .Le PSA initial moyen était de 7,23 ng/mL. Une forte majorité des patients avait un toucher rectal non suspect (92%) et 16,67 % des patients avaient un antécédent familial de cancer prostatique.

Le test urinaire PCA3 urinaire a été réalisé selon une technique d'amplification d'ARN avec le kit ProgenSA PCA3, Hologic Gen-Probe. Tous Les échantillons ont été informatifs. Parmi les 12 patients, les biopsies étaient positives chez 6 patients (50%) qui étaient significativement moins âgés, avaient un volume prostatique significativement plus petit, un TR suspect dans 16% des cas et un PSA moins élevé.

Le score PCA3 médian était significativement plus élevé chez les patients avec biopsies positives : 34,5 versus 23.

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 (37,5% pour un score <35 ; 75% pour un score ≥35).

Le seuil de 35 habituellement retenu dans la littérature est effectivement apparu comme un bon compromis entre la sensibilité (50%) et la spécificité (83,3%).

Pour augmenter la sensibilité du test (réduire le nombre de cancers ignorés), l'abaissement du seuil à 20 aboutissait à une sensibilité de 83,3%. Avec ce seuil de décision, on aurait évité 50% des biopsies versus 62,5% avec un seuil à 35, et on aurait ignoré 16,6% des cancers versus 50%.

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. Le test urinaire PCA3 conservait donc ses performances prédictives en cas d'ATCD de biopsies.

Lorsqu'on analysait les facteurs histopronostiques obtenus chez les patients avec biopsies positives, le score PCA3 moyen n'était pas significativement différent entre les tumeurs de Gleason 6 (score moyen à 33,5) et les tumeurs de Gleason ≥ 7 (score moyen à 34,25) ; On ne pourrait donc pas conclure quant à l'utilisation du score PCA3 comme indicateur du score de Gleason. Il ne permet pas non plus de prédire ni le stade pT, ni le volume tumoral, ni d'autres caractéristiques tumorales comme la localisation ou la distance entre la tumeur et l'urètre.

Enfin, dans notre étude les complications de la biopsie étaient d'une valeur non négligeable, dont la rectorragie et l'hémospermie (41,7%) puis l'urétrorragie (33,4%) étaient les complications les plus fréquentes, et donc 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 et le niveau socio-économique des malades, vu que le PCA3 urinaire reste un test diagnostique cher au Maroc. En plus du fait qu'il n'est pas encore remboursé.

Abstract

Since the discovery in the late 1990s of the PCA3 gene and its differential overexpression between cancerous and non-cancerous prostate tissue.

Several studies have evaluated the diagnostic value, quantitative measurement methods of its expression have been developed and standardized, reliable and reproducible to measure copies of PCA3 mRNA in the urine, making it possible to calculate a score.

Through this work we wish to evaluate the diagnostic performance of the urinary PCA3 test in terms of diagnostic efficiency, clinical benefit, reduction in the number of biopsies or complications related to potentially avoidable biopsies; by a prospective study carried out at the urology department at the Avicenne military hospital in Marrakech between March 2016 and January 2017, including 12 patients referred for prostate biopsy, With suspected prostate cancer despite one or more of negative prostate biopsies series; Due to an increased PSA ,and/or suspicious digital rectal examination (DRE.).

The mean age was 62.8 years, The mean volume of prostate was 46.66 grams. The mean initial PSA was 7.23 ng / mL. A large majority of patients had a non-suspicious DRE (92%) and 16.67% had a family history of prostate cancer.

The urinary PCA3 test was performed according to an RNA amplification technique with the ProgenSA PCA3 kit, Hologic Gen-Probe, all samples were informative. Of the 12 patients, biopsies were positive in 6 patients (50%) who were significantly younger, had a significantly lower prostatic volume, a suspicious DRE in 16% and a lower PSA. The median PCA3 score was significantly Higher in patients with positive biopsies: 34.5 versus 23.

The PCA3 score correlates with the risk of positivity of prostate biopsies: the higher the score, the higher the risk of discovering prostate cancer on biopsies (37.5% for a score <35, 75% for a score ≥ 35).

The threshold of 35 usually retained in the literature. Actually appeared to be a good compromise between sensitivity (50%) and specificity (83.3%). To increase the sensitivity of the

test (reducing the number of cancers ignored), lowering the threshold to 20 lead to sensitivity of 83.3%.With this decision threshold, 50% of the biopsies would have been avoided compared with 62.5% with a threshold of 35, and 16.6% of the cancers would have been ignored versus 50%.

In aim To increase the sensitivity of the test (reducing the number of cancers ignored), lowering the threshold to 20 resulted in a sensitivity of 83.3% .with this decision threshold, 50% of biopsies would have been avoided versus 62.5% With a threshold of 35, and it would have ignored 16.6% of cancers versus 50%.

The PCA3 score was a predictor of biopsy positivity, significantly different from the other tested predictors: age, DRE (suspicious or not) ,the prostatic volume, possible history of previous negative biopsy, and PSA concentration . The urinary PCA3 test maintained its predictive performance in the case of previous prostate biopsy.

When histoprosthetic factors were obtained in patients with positive biopsies, the mean PCA3 score was not significantly different between Gleason 6 tumors (mean score at 33.5) and Gleason 7 tumors (mean score at 34.25); Therefore, we can't conclude that the PCA3 score is used as an indicator of the Gleason score, Nor does it predict either the pT stage or the tumor volume or other tumor characteristics such as the location or distance between the tumor and the urethra.

Finally, in our study, the complications of the biopsy were of non-negligible value: rectal bleeding, haemospermia (41.7%) and urethorrhagia (33.4%) were the most frequent complications, Urinary test PCA3 is actually a diagnostic tool to modulate the prescription of prostate biopsies. It reduces the number of unnecessary biopsies and potentially severe complications.

demonstrated clinical benefit,must be validated by a medico-economic study, which will tie the clinical results with considerations of health care cost, and the socio-economic level of the patients,Seen that the urinary PCA3 still be expensive diagnostic test in Morocco in addition to the fact that it is not yet refunded.

ملخص

إنه منذ إكتشاف جين PCA3 في تسعينيات القرن الماضي وخاصيته في التمييز بين إنتاج خلايا نسيج البروستاتة المُسرطنة منها عن الطبيعية، فقد تم عمل عدة دراسات على هذا الجين لبيان قيمته في تشخيص مثل هذه الأمراض.

أبحاث تستخدم قياس التعبير الكمي موحدة وموثوق بها و قابلة للتكرار تم تطويرها و إعتماها لحساب عدد نسخ الناقل mRNA من هذا الجين بالبول، مما يمكن أن ينتج عنه نظام تشخيصي واقعي لتشخيص سرطان البروستاتة و يُزيد الفائدة الطبية للمريض نتيجة سرعة التشخيص وتقليل عدد العينات الحية اللازمة حاليا لتشخيص هذه السرطانات والمضاعفات التي يمكن أن تنتج أثناء عمليات استخلاص هذه العينات.

من خلال هذا العمل أجرينا دراسة بحثية تتبعية بالمستشفى العسكري مستشفى ابن سينا بمراكش بالمغرب، خلال الفترة من مارس 2016 وحتى يناير 2017، حيث تمت الدراسة على عدد 12 مريض يُتوقع إصابتهم بسرطان البروستاتة نتيجة زيادة نسبة PSA بالدم أو أعراض المرض الظاهرة من الكشف الطبي على المريض، على الرغم من النتيجة السالبة لعينة أو أكثر من نسيج البروستاتة لديهم. وكانت النتائج والإحصائيات كما يلي:

متوسط حجم البروستاتة لدى المرضى الخاضعين للبحث هو 46.66 جرام. متوسط نسبة الـPSA المبدئية بالدم لدى المرضى تبلغ 7.23 ng/ml. بالإضافة إلى أن نسبة 16.67% من المرضى لديهم تاريخ مرضي عائلي لسرطان البروستاتة. تم عمل تحليل نسبة جين الـPCA3 بالبول عن طريق استخدام أسلوب مضاعفة الـRNA (RNA amplification technique with the Progenesa PCA3 kit, Hologic

Gen-Probe)

كانت النتيجة أنه من الإثنى عشر مريض الخاضعين للبحث، تبين إصابة 6 منهم (نسبة 50%) بسرطان البروستاتة وكان هؤلاء المرضى هم الأصغر سنا والأقل في حجم البروستاتة والأقل أيضا في نسبة الـPSA بالدم. كما أه قد لوحظ أن تعداد جين الـPCA3 مرتفع بشكل ملحوظ لدى المرضى التي أظهرت عينات أنسجة البروستاتة

لديهم المرض مسبقاً. مما يقودنا إلى نتيجة أنه كلما زاد تعداد الجين، زادت معه احتمال اكتشاف المرض من عينات الأنسجة (نسبة 37.5% إذا كان تعداد الجين أقل من 35، ونسبة 75% إذا كان تعداد الجين أكثر من 35%) لزيادة حساسية الاختبار (تقليل عدد السرطانات التي تم تجاهلها)، تم تخفيض العتبة إلى 20 أسفرت عن حساسية 83.3%. بهذا المستوى، قد تم تجنب 50% من الخزعات مقابل 62.5% مع عتبة 35، و تخطي 16.6% مقابل 50% من السرطانات.

كانت النتيجة أن PCA3 البولوي مؤشر لإيجابية الخزعات، يرشدنا إلى الإحتمالية الحقيقية للإصابة بسرطان البروستاتة والتي تُؤكّد من خلال عينة الأنسجة ونتائجها الموجبة. مستقل إلى حد كبير من المؤشرات الأخرى التي تم اختبارها كالعمر، نتيجة فحص المستقيم (المشبوّهة أو لا)، حجم البروستات، تاريخ المحتمل للخزعات السلبية السابقة، أو حتى تركيز ال-PSA بالدم. وبالتالي فإن PCA3 البولوي احتفظ بأدائه التنبؤي حتى عندما تكون نتيجة الخزعات السابقة سلبية.

ولكن لا يمكن لحد الآن أن ندعي أن تعداد جين ال-PCA3 يمكن استخدامه كمؤشر للـ Gleason

Score، ولا حتى مؤشر لمرحلة ودرجة السرطان أو حجمه أو مكانه وبعده عن مجرى البول. وفي النهاية، يجب أن نوضح أن مضاعفات استخراج عينة نسيجية من جسم غدة البروستاتة هي عملية لها مضاعفات في بعض الأحيان لا يمكن الاستهانة به، من أشهرها: اختلاط الحيوانات المنوية بالدم (بنسبة 41.7%) ونزيف بمجرى البول (بنسبة 33.4%). وهذا ما يبرز أهمية اختبار تعداد جين ال-PCA3 كإحدى المؤشرات والدواعي الطبية التي يمكن أن تستخدم للحد من إجراء عمليات استخراج عينات نسيجية من جسم البروستاتة غير لازمة، مما يؤدي للحد من المضاعفات السابق ذكرها.

ولهذا، فإن الفائدة الطبية السابق ذكرها يمكن أن تتم دراستها من الناحية الاقتصادية الطبية، لمطابقة مدى فاعلية تطبيقها من الناحية المادية لتكلفة الخدمات الصحية بالنسبة إلى المؤسسات والأفراد، خاصة أنه لازال تحليل نسبة جين ال-PCA3 بالمغرب من التحاليل التشخيصية المكلفة.

A decorative rectangular frame with intricate, symmetrical scrollwork and floral patterns in shades of green and grey. The frame encloses a central grey rectangular area with a subtle, embossed texture. The word "BIBLIOGRAPHIE" is centered within this area in a bold, black, serif font.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Brawley OW.**
Prostate cancer epidemiology in the United States.
World J Urol 2012;30:195–200.
2. **Tosoian J, Loeb S.**
PSA and beyond: the past, present, and future of investigative biomarkers for prostate cancer.
ScientificWorldJournal 2010;10:1919–31.
3. **Thompson IM, Ankerst DP.**
Prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer.
CMAJ 2007;176:1853–8
4. **Debré B.**
Cancer de la prostate : dépister pour mieux traiter.
Rapport de l'Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate; 2009.
5. **Andriole GL, Crawford ED, Grubb 3rd RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al.**
Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial
J Natl Cancer Inst 2012;104:125–32.
6. **Bangma CH, Roemeling S, Schroder FH.**
Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer.
World J Urol 2007;25:3–9.
7. **Gretzer MB, Partin AW.**
PSA markers in prostate cancer detection.
Urol Clin North Am 2003;30:677–86.
8. **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;44:8–15.
9. **Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, Tymrakiewicz M, Goh C, Jugurnauth-Little S, et al.**
Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease.
British journal of cancer 2014;118:1663–72.
10. **Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, Conti DV, Schumacher F, Han Y, et al.**
A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer.
Nat Genet 2014;46:1103–9.

11. **Les données de l'Institut National Du cancer. Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie.**
17 sept 2014
Disponible : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/lesfiches-de-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/21-epidemiologie-du-cancer-de-la-prostate-en-france-metropolitaine-incidence.html>
12. **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. 2013;70-4.
13. **Howlader N, Noon AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al.**
SEER Cancer Statistics Review.
2012
14. **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.
15. **Les données de l'Institut National Du cancer.**
Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie. 2013 [cité 17 sept 2014].
Disponible : <http://lesdonnees.ecancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/18epidemiologiedu-cancer-de-la-prostate-en-france-metropolitaine-prevalence-et-survie.html>.
16. **Les données de l'Institut National Du cancer.**
Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie. 2013 [cité 6 juill 2014].
Disponible : <http://lesdonnees.ecancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/19epidemiologiecancer-prostate-france-metropolitaine-essentielles.html>.
17. **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.
18. **Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al.**
Prostate-cancer mortality at 11 years of followup. N Engl J Med 2012;366:981-90.
19. **Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al.**
Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet 2014;384:2027-35)

20. **Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J.**
Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial.
Eur Urol 2015;68:354-60.
21. **Shoag JE, Mittal S, Hu JC.**
Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial.
N Engl J Med 2016;374:1795-6.
22. **Moyer VA Le Fevre ML, Baumann LC, Bibbins-DaningoK, Curry SJ, et al., Force USPST.**
Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement.
Annals of internal medicine. 2012;157:120-34.
23. **Welch HG, Gorski DH, Albertsen PC.**
Trends in Metastatic Breast and Prostate Cancer-Lessons in Cancer Dynamics.
N Engl J Med 2015;373:1685-7.
24. **Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, Carlsson S, Moss SM, Puliti D, et al.**
Metastatic Prostate Cancer Incidence and Prostate-specific Antigen Testing: New Insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer.
Eur Urol 2015;68:885-90.
25. **Weiner AB, Matulewicz RS, Eggener SE, Schaeffer EM.**
Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004-2013).
Prostate Cancer Prostatic Dis 2016.
26. **Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, et al.**
Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline.
Cancer Causes Control 2008;19:175-81.
27. **Drazer MW, Huo D, Eggener SE.**
National Prostate Cancer Screening Rates After the 2012 US Preventive Services Task Force Recommendation Discouraging Prostate-Specific Antigen-Based Screening.
J Clin Oncol 2015;33:2416-23.
28. **Tuppin P, Leboucher C, Samson S, Peyre-Lanquar G, Gabach P, Rebillard X.**
Vers une évolution des pratiques de détection et de prise en charge du cancer de la prostate chez les hommes de 40 ans et plus en France (2009-2014) ?
Bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'INVS 2016;1:156-63.)

29. **Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Bjork T, Gerdtsen A, et al.**
Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40–55 and long term risk of metastasis: case–control study. *BMJ (Clinical research ed)* 2013;346:f2023.
30. **Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, et al.**
Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2014;348:g2296.
31. **Graves HC, Sensabaugh GF, Blake ET. Postcoital detection of a male–specific semen protein.**
Application to the investigation of rape. *N Engl J Med* 1985;312:338–43.
32. **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.
33. **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.
34. **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.
35. **Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al.**
Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815–6
36. **Sengupta S, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ.**
Simple graphic method for estimation of prostate–specific antigen doubling time. *Urology* 2006;67:408–9
37. **MSKCC.**
Prostate Cancer Nomograms. 2006.
Disponible :<http://www.mskcc.org/applications/nomograms/prostate/PsaDoublingTime.aspx>

38. **Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H.**
Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer.
J Clin Oncol 2009;27:398–403.
39. **Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, et al.**
Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial.
J Natl Cancer Inst 2006;98:529–34
40. **Parekh DJ, Ankerst DP, Higgins BA, Hernandez J, Canby– Hagino E, Brand T, et al.**
External validation of the Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator in a screened population.
Urology 2006;68:1152–5.
41. **Thompson IM.**
The New PCPT Prostate Cancer Calculator.
2010
42. **Marko P, Schmid D, Koller MT.**
Antigène spécifique de la prostate (PSA) : dosage en connaissance de cause.
Forum Med Suisse. 2009;9:28–9.
43. **Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro des dosages de l'antigène spécifique de la prostate.**
Afssaps; 2006
44. **Howell AM, Parnham A, Karim O, Kavia R.**
Screening for prostate cancer. First, standardise the assay.
BMJ 2010;341:5813.
45. **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.
46. **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.
47. **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.

48. **Dalat A.**
Dosage de PSA : il faut mieux distribuer les prescriptions
Le quotidien du médecin. 2011 feb 10.
49. **Soulié M, Beuzeboc P, Eschwege P, Gaschinard N, Grosclaude P, Hennequin C.**
Cancer de la prostate.
Prog Urol. 2007;17:1159–230.
50. **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.
51. **de La Taille A, Houlgatte A, Houdelette P, Berlizot P, Fournier R, Ricordel I.**
The incidence of the variability of the free PSA/total PSA ratio on the early diagnosis of prostate cancer.
Prog Urol 1997;7(3):455—63.
52. **Benchikh El Fegoun A, Villers A.**
Molecular forms of PSA.
Prog Urol 2007;17(2):165—71.
53. **Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Amirkhan A, et al.**
Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml.
J Urol 2003;170(6 Pt 1):2181—5.
54. **Peyromaure M.**
Pro PSA: a new prostate cancer marker.
Prog Urol 2004;14(4 Suppl):8—11.
55. **Stephan C, Kahrs AM, Cammann H, Lein M, Schrader M, Deger S, et al.**
A [–2]proPSA–based artificial neural network significantly improves differentiation between prostate cancer and benign prostatic diseases.
Prostate 2009;69(2):198—207.
56. **Makarov DV, Isharwal S, Sokoll LJ, Landis P, Marlow C, Epstein JI, et al.**
Pro–prostate–specific antigen measurements in serum and tissue are associated with treatment necessity among men enrolled in expectant management for prostate cancer.
Clin Cancer Res 2009;15(23):7316—21.

57. **Rigollet L, Chauvelier S, Schuch G, Prigent A, Gauchez AS.**
Précurseurs et dérivés du PSA : application en clinique, revue de la littérature.
Immuno Anal Biol Spe 2007;22:1-4.
58. **Rigollet L, Chauvelier S, Schuch G, Prigent A, Gauchez AS.**
Précurseurs et dérivés du PSA : nouveaux marqueurs dans les pathologies prostatiques ?
Immuno Anal Biol Spe 2007;22:101-6.
59. **Carsten S, Kahrs AM, Camman H, Lein M, Schrader M, Deger S, et al.**
[-2] proPSA-based artificial neural network significantly improves differentiation between prostate cancer and benign prostatic diseases.
Prostate 2009;69:198-207.
60. **Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M.**
Guidelines on prostate cancer.
2014
61. **Catalona W, Partin A, Slawin K.**
Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease : a prospective multicenter clinical trial.
JAMA. mai 1998;279(19):1542-7.
62. **Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al.**
Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging.
Urology 2000;56:255-60.
63. **Catalona WJ, Sanda MG, Wel JT, Klee GG, Slawin KM, Marks LS et al.**
ProPSA in combination with PSA and free-PSA, using the Beckman coulter access immunoassay systems improves prostate cancer detection relative to PSA and free PSA. A multi-center prospective clinical study.
J of Urology 2010;183.
64. **Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J, Horninger W, Klocker H, Bektic J, et al.**
Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoform p2PSA in Combination with Total PSA and Free PSA Improves Diagnostic Accuracy in Prostate Cancer Detection.
Eur Urol 2010;in press
65. **El-Hakim A, Moussa S.**
CUA guidelines on prostate biopsy methodology.
Can Urol Assoc J. avr 2010;4(2):89-94

66. **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.
67. **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.
68. **Briffaux R.**
State of art: antibioprohylaxis for biopsy of the prostate.
Prog Urol. 2008;18(3):15–18
69. **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.
70. **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.
71. **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
72. **Lee DJ, Recabal P, Sjoberg DD, Thong A, Lee JK, Eastham JA, et al.**
Comparative Effectiveness of Targeted Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance Imaging Ultrasound Fusion Software and Visual Targeting: a Prospective Study.
J Urol 2016;196:697–702.
73. **Puech P, Rouviere O, Renard–Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al.**
Prostate cancer diagnosis: multiparametric MRtargeted biopsy with cognitive and transrectal US–MR fusion guidance versus systematic biopsy—prospective multicenter study.
Radiology 2013;268:461–9.
74. **Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM, et al.**
A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging–ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR–targeted prostate biopsy: the PROFUS trial.
Eur Urol 2014;66:343–51).

75. **Futterer JJ, Moche M, Busse H, Yakar D.**
In-Bore MR-Guided Biopsy Systems and Utility of PI-RADS.
Top Magn Reson Imaging 2016;25:119-23.
76. **Schimmoller L, Blondin D, Arsov C, Rabenalt R, Albers P, Antoch G, et al.**
MRI-Guided In-Bore Biopsy: Differences Between Prostate Cancer Detection and Localization in Primary and Secondary Biopsy Settings.
AJR Am J Roentgenol 2016;206:92-9
77. **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.
78. **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.
79. **Davin J-L.**
Principes de la classification TNM des tumeurs genito-urinaires.
Prog Urol. 2007;17:1024-5.
80. **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.
81. **Bastide C, Beuzeboc P, Ploussard G.**
Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Cancer de la prostate.
Progrès en Urologie. 2013;23:67-101.
82. **Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al.**
ESUR prostate MR guidelines 2012.
Eur Radiol 2012;22:746-57.
83. **Kim JY, Kim SH, Kim YH, Lee HJ, Kim MJ, Choi MS.**
Low-risk prostate cancer: the accuracy of multiparametric MR imaging for detection.
Radiology 2014;271:435-44.

84. **van Hove A, Savoie PH, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, et al.**
Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol* 2014;32:847-58.
85. **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.
86. **Ploussard G, De La Taille A.**
Test urinaire PCA3 en pratique clinique. *Prog Urol.* 2009;19(3):F86-F90.
87. **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.
88. **Vlaeminck-Guillem V.**
Intérêt actuel du test urinaire PCA3. *Spectra biologie.* 2010(182):40-3.
89. **Hill CS.**
Gen-Probe Transcription-Mediated Amplification: System Principles. *Tech Bulletin No: L137/01/96, of Gen-Probe, Inc.* 1996.
90. **Vlaeminck-Guillem V.**
Le test urinaire PCA3 : quelles perspectives ? *Médecine Nucléaire.* 2014;38:1-10
91. **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.
92. **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.

93. **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.
94. **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.
95. **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.
96. **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.
97. **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.
98. **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.
99. **Marks LS, Bostwick DG.**
Prostate Cancer Specificity of PCA3 Gene Testing: Examples from Clinical Practice.
Rev Urol. 2008 Summer;10(3):175–81.
100. **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.
101. **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.
102. **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.

- 103. Larre S, Ronsin C, Irani J.**
Immediate impact of ultrasound-guided prostate biopsies on PCA3 score.
Eur Urol. 2010 Jun;57(6):1121-2.
- 104. 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.
- 105. 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.
- 106. 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.
- 107. 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):736.
- 108. Ferro M, Bruzzese D, Perdona 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.
- 109. 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.
- 110. 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.

111. **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.
112. **Ankerst DP, Groskopf J, Day JR, Blase A, Rittenhouse H, Pollock BH, et al.**
Predicting prostate cancer risk through incorporation of prostate cancer gene 3.
J Urol. 2008 Oct;180(4):1303–8.
113. **Chun FK, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al.**
Prostate cancer gene 3 (PCA3): development and internal validation of a novel biopsy nomogram.
Eur Urol. 2009 Oct;56(4):659–67.
114. **Perdona S, Cavadas V, Di Lorenzo G, Damiano R, Chiappetta G, Del Prete P, et al.**
Prostate cancer detection in the "grey area" of prostate-specific antigen below 10 ng/ml: head-to-head comparison of the updated PCPT calculator and Chun's nomogram, two risk estimators incorporating prostate cancer antigen 3.
Eur Urol. 2011 Jan;59(1):81–7.
115. **Wu AK, Reese AC, Cooperberg MR, Sadetsky N, Shinohara K.**
Utility of PCA3 in patients undergoing repeat biopsy for prostate cancer.
Prostate Cancer Prostatic Dis. 2012 Mar;15(1):100–5 .
116. **Becker C, Piironen T, Pettersson K, Hugosson J, Lilja H.**
Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostate-specific antigen in serum from a population of men with prostate-specific antigen levels 3.0 ng/mL or greater.
Urology 2000;55(5):694–9.
117. **Haese A, Graefen M, Steuber T, Becker C, Pettersson K, Piironen T, et al.**
Human glandular kallikrein 2 levels in serum for discrimination of pathologically organ-confined from locally advanced prostate cancer in total PSA-levels below 10 ng/ml.
Prostate 2001;49(2):101–9.
118. **Dhir R, Vietmeier B, Arlotti J, Acquafondata M, Landsittel D, Masterson R, et al.**
Early identification of individuals with prostate cancer in negative biopsies.
J Urol 2004;171(4):1419–23.
119. **Leman ES, Cannon GW, Trock BJ, Sokoll LJ, Chan DW, Mangold L, et al.**
EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer.
Urology 2007;69(4):714–20.

120. **Steuber T, Vickers A, Haese A, Kattan MW, Eastham JA, Scardino PT, et al.**
Free PSA isoforms and intact and cleaved forms of urokinase plasminogen activator receptor in serum improve selection of patients for prostate cancer biopsy.
Int J Cancer 2007;120(7):1499—504.
121. **Gupta A, Lotan Y, Ashfaq R, Roehrborn CG, Raj GV, Aragaki CC, et al.**
Predictive value of the differential expression of the urokinase plasminogen activation axis in radical prostatectomy patients.
Eur Urol 2009;55(5):1124—33.
122. **Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Suardi N, Walz J, Roehrborn CG, et al.**
Pre-treatment biomarker levels improve the accuracy of post-prostatectomy nomogram for prediction of biochemical recurrence.
Prostate 2009;69(8):886—94.
123. **Shariat SF, Kattan MW, Traxel E, Andrews B, Zhu K, Wheeler TM, et al.**
Association of pre- and postoperative plasma levels of transforming growth factor beta(1) and interleukin 6 and its soluble receptor with prostate cancer progression.
Clin Cancer Res 2004;10(6):1992—9
124. **Michalaki V, Syrigos K, Charles P, Waxman J.**
Serum levels of IL-6 and TNF-alpha correlate with clinicopathological features and patient survival in patients with prostate cancer.
Br J Cancer 2004;90(12):2312—6.
125. **Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Suardi N, Walz J, Roehrborn CG, et al.**
Pre-treatment biomarker levels improve the accuracy of post-prostatectomy nomogram for prediction of biochemical recurrence.
Prostate 2009;69(8):886—94.
126. **Wikstrom P, Lissbrant IF, Stattin P, Egevad L, Bergh A,**
Endoglin. (CD105) is expressed on immature blood vessels and is a marker for survival in prostate cancer.
Prostate 2002;51(4): 268—75.
127. **Karam JA, Svatek RS, Karakiewicz PI, Gallina A, Roehrborn CG, Slawin KM, et al.**
Use of preoperative plasma endoglin for prediction of lymph node metastasis in patients with clinically localized prostate cancer.
Clin Cancer Res 2008;14(5): 1418—22.

128. **Svatek RS, Karam JA, Roehrborn CG, Karakiewicz PI, Slawin KM, Shariat SF.**
Preoperative plasma endoglin levels predict biochemical progression after radical prostatectomy.
Clin Cancer Res 2008;14(11):3362–6.
129. **Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW et al.**
Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer.
Science 2005;310:644–8.
130. **Beuzebec P, Soulie M, Richaud P, Salomon L, Staerman F, Peyromaure M, et al.**
Fusion genes and prostate cancer. From discovery to prognosis and therapeutic perspectives.
Prog Urol 2009;19:819–24.
131. **Rice KR, Chen Y, Ali A, Whitman EJ, Blase A, Ibrahim M et al.**
Evaluation of the ETS-related gene mRNA in urine for the detection of prostate cancer.
Clin Cancer Res 2010;16:1572–6.
132. **Groskopf J., S.M. Aubin, I.L. Deras, A. Blase, S. Bodrug, C. Clark, S. Brentano, J. Mathis, J. Pham, T. Meyer, M. Cass, P.Hodge, M.L. Macairan, L.S. Marks, and H.**
Aptima PCA3 Molecular Urine Test: Development of a Method to Aid in the Diagnosis of Prostate Cancer.
Clin Chem. 52:1089–95.
133. **CLSI.**
Assessment of the Clinical Accuracy of Laboratory Tests Using Receiver Operating Characteristic (ROC) Plots.
CLSI document GP10–A,
CLSI, Wayne, PA.1995.
134. **CLSI.**
Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation
CLSI document EP17–A,2004.
135. **CLSI.**
Interference Testing in Clinical Chemistry.
CLSI document EP7–A2,2005
136. **CLSI.**
User Verification of Performance for Precision and Trueness.
CLSI document EP15–A2,2005.

137. **CLSI.**
Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach.
CLSI document EP6-A, 2003.
138. **CLSI.**
Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods.
CLSI document EP5-A2, 2004.
139. **Ancelle T.**
Statistique Epidémiologie. Chapitre 21: performances d'une technique.
Maloine ed; 2011. p. 245-59.
140. **Calmant P, Depiereux E, Vinck G, De Hertogh B.**
Etudes épidémiologiques. 2008
141. **Vlaeminck-Guillem V, Campos-Fernandes JL, Champetier D, Chikh K, Decaussin-Petrucci M, Devonec M, Gobeaux N, Paparel P, Perrin 31P, Rodriguez-Lafrasse C, Ruffion A.**
Intérêt du test urinaire PCA3 dans la décision de biopsie prostatique : l'expérience du Centre hospitalier Lyon-Sud. Ann Biol Clin 2011 ; 69(1) : 31-9
doi:10.1684/abc.2010.0513
142. **de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, Hessels D, Kiemeny LA, Aalders TW, et al.**
DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors.
Cancer Res 2002;62:2695-8.
143. **Popa I, Fradet Y, Beaudry G, Hovington H, Tetu B.**
Identification of PCA3(DD3) in prostatic carcinoma by in situ hybridization.
Mod Pathol 2007;20:1121-7.
144. **Bialkowska-Hobrzanska H, Driman DK, Fletcher R, Harry V, Razvi H.**
Expression of human telomerase reverse transcriptase, survivin, DD3 and PCGEM1 messenger RNA in archival prostate carcinoma tissue.
Can J Urol 2006;13:2967-74.
145. **Landers KA, Burger MJ, Tebay MA, Purdie DM, Scells B, Samaratunga H, et al.**
Use of multiple biomarkers for a molecular diagnosis of prostate cancer.
Int J Cancer 2005;114:950-6.
146. **Balcerczak E, Mirowski M, Sasor A, Wierzbicki R.**
Expression of p65, DD3 and c-erbB2 genes in prostate cancer.
Neoplasma 2003;50:97-101.

147. **Van Bokhoven A, Varella-Garcia M, Korch C, Johannes WU, Smith EE, Miller HL, et al.**
Molecular characterization of human prostate carcinoma cell lines.
Prostate 2003;57:205—25.
148. **Jung M, Xu C, Spethmann J, Johannsen M, Deger S, Stephan C, et al.: Re: Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, van Balken B, et al.**
DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. Eur Urol 2003; 44:8—16.
Eur Urol 2004; 46: 271—2.
149. **Vaananen RM, Rissanen M, Kauko O, Junnila S, Vaisanen V, Nurmi J, et al.**
Quantitative real-time RT-PCR assay for PCA3.
Clin Biochem 2008;41:103—8.
150. **Wakiri J, Granbois K, Wehner N, Graves HC, Stamey T.**
An analysis of urinary prostate specific antigen before and after radical prostatectomy: evidence for secretion of prostate specific antigen by the periurethral glands.
J Urol 1993;149:783—6.
151. **Tinzl M, Marberger M, Horvath S, Chypre C.**
DD3PCA3 RNA analysis in urine — a new perspective for detecting prostate cancer.
Eur Urol 2004;46:182—6.
152. **Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C, et al.**
uPM3TM, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer.
Urology 2004;64:311—5.
153. **Van Gils MP, Hessels D, van Hooij O, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SL, et al.**
The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance.
Clin Cancer Res 2007;13:939—43.
154. **Van Gils MP, Cornel EB, Hessels D, Peelen WP, Witjes JA, Mulders PF, et al.**
Molecular PCA3 diagnostics on prostatic fluid.
Prostate 2007;67:881—7.
155. **Sokoll LJ, Ellis W, Lange P, Noteboom J, Elliott DJ, Deras IL, et al.**
A multicenter evaluation of the PCA3 molecular urine test: pre-analytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy.
Clin Chim Acta 2008;389:1—6.

156. **Meng FJ, Shan A, Jin L, Young CY.**
The expression of a variant prostate-specific antigen in human prostate.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11:305—9.
157. **Van Gils MP, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al.**
Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. Prostate 2008;68 :8
158. **Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, et al.**
PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume.
J Urol 2008;180:1975–8.
159. **Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, et al.**
PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance.
J Urol2008;179:1804–9.
160. **PREZELIN, Y., RONSIN, C., CELHAY, O., et al.**
Variation du PCA3 urinaire après biopsie de prostate transrectale échoguidée.
Progrès en urologie, 2011, vol. 21, no 6, p. 412–416.
161. **Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, Andre J.**
Place du test urinaire PCA3 pour le diagnostic du cancer de la prostate.
Prog Urol 2008;18:259—65.
162. **Jansen FH, Roobol M, Jenster G, Schröder FH, Bangma CH.**
Screening for prostate cancer in 2008 II: the importance of molecular subforms of prostate-specific antigen and tissue kallikreins.
Eur Urol 2009;55(3):563—74
163. **De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG.**
Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis.
Am J Pathol 1999;155:1985—92.
164. **De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, et al.**
Inflammation in prostate carcinogenesis.
Nat Rev Cancer2007;7:256—69.

165. **Dennis LK, Dawson DV.**
Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer.
Epidemiology 2002;13:72—9.
166. **Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE, Lieber MM, Jacobsen SJ.**
Prostatitis as a risk factor for prostate cancer.
Epidemiology 2004;15:93—9.
167. **Palapattu GS, Sutcliffe S, Bastian PJ, Platz EA, de Marzo AM, Isaacs WB, et al.**
Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights.
Carcinogenesis 2005;26:1170—81.
168. **Sciarra A, Di Silverio F, Salciccia S, Autran Gomez AM, Gentilucci A, Gentile V.**
Inflammation and chronic prostatic diseases: evidence for a link?
Eur Urol 2007;52:964—72.
169. **Carver BS, Bozeman CB, Williams BJ, Venable DD.**
The prevalence of men with National Institutes of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen.
J Urol 2003;169:589—91.
170. **MacLennan GT, Eisenberg R, Fleshman RL, Taylor JM, Fu P, Resnick MI, et al.**
The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year follow-up study.
J Urol 2006;176:1012—6.
171. **Wolters T, Roobol MJ, Schroder FH, van der Kwast TH, Roemeling S, van der Crujssen-Koeter IW, et al.**
Can non-malignant biopsy features identify men at increased risk of biopsydetectable prostate cancer at rescreening after 4 years?
BJU Int 2008;101:283—8.
172. **Molimard B, Camparo P, Desfemmes FR, Durand X, Haus R, Deligne E, Houlgatte A, Compérat E.**
Valeur prédictive de l'inflammation prostatique asymptomatique dans la survenue du cancer de la prostate. Prog.Urol 2010 ;20 :508-514.
173. **Karakiewicz PI, Benayoun S, Begin LR, Duclos A, Valiquette L, McCormack M, et al.**
Chronic inflammation is negatively associated with prostate cancer and high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia on needle biopsy.
Int J Clin Pract 2007;61:425—30.

- 174. Morote J, Lopez M, Encabo G, de Torres IM.**
Effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostatic specific antigen.
Eur Urol 2000;37:537–40.
- 175. Liu X, Grogan TR, Hieronymus H, Huang J, Witte ON, Goldstein AS.**
Low CD38 Identifies Progenitor-like Inflammation-Associated Luminal Cells that Can Initiate Human Prostate Cancer and Predict Poor Outcome.
Cell Reports 2016; 17, 2596–2606.
- 176. Postma R, Schroder FH, van der Kwast TH.**
Atrophy in prostate needle biopsy cores and its relationship to prostate cancer incidence in screened men. Urology 2005;65: 745–9.
- 177. Neal Jr DE, Clejan S, Sarma D, Moon TD.**
Prostate specific antigen and prostatitis. I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and non-human primate.
Prostate 1992;20:105–11.
- 178. Alkasab T, Kulkarni G, Hamilton R, Zlotta A, Finelli A, Fleshner N.**
Extremely high levels of pca-3 is associated with Prostatic inflammation.
THE JOURNAL OF UROLOGY 2014;191.
- 179. Tomlins SA, Bjartell A, Chinnaiyan AM, Jenster G, Nam RK, Rubin MA, et al.**
ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice.
Eur Urol 2009;56:275–86.
- 180. Pettersson A, Graff RE, Bauer SR, Pitt MJ, Lis RT, Stack EC, et al.**
The TMPRSS2:ERG rearrangement, ERG expression, and prostate cancer outcomes: a cohort study and meta-analysis.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012;21:1497–509.
- 181. Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA.**
Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer.
Clin Cancer Res 2007;13:5103–8.
- 182. Laxman B, Tomlins SA, Mehra R, Morris DS, Wang L, Helgeson BE, et al.**
Noninvasive detection of TMPRSS2:ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer.
Neoplasia 2006;8:885–8.

183. **Salami SS, Schmidt F, Laxman B, Regan MM, Rickman DS, Scherr D, et al.**
Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol* 2011.
184. **Laxman B, Morris DS, Yu J, Siddiqui J, Cao J, Mehra R, et al.**
A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer.
Cancer Res 2008;68:645-9.
185. **Tomlins SA, Aubin SM, Siddiqui J, Lonigro RJ, Sefton-Miller L, Miick S, et al.**
Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA.
Sci Transl Med 2011;3:94ra72.
186. **Meid FH, Gygi CM, Leisinger HJ, Bosman FT, Benhattar J.**
The use of telomerase activity for the detection of prostatic cancer cells after prostatic massage.
J Urol 2001;165:1802-5.
187. **Robert G, Jannink S, Smit F, Aalders T, Hessels D, Cremers R, et al.**
Rational basis for the combination of PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion for prostate cancer diagnosis.
Prostate 2013;73:113-20.
188. **Young A, Palanisamy N, Siddiqui J, Wood DP, Wei JT, Chinnaiyan AM, et al.**
Correlation of urine TMPRSS2:ERG and PCA3 to ERG+ and total prostate cancer burden.
Am J Clin Pathol 2012;138:685-96.
189. **LeRoy J, Day J, Meyer S, Hodge P, Aussie J, Groskopf J, et al.**
Urinary PCA3 and TMPRSS2:ERG help predict biopsy outcome prior to initial prostate biopsy using a risk group analysis.
San Diego, CA: AUA2013 Meeting; 1993.
190. **Feibus AH, Sartor O, Moparty K, Chagin K, Kattan MW, Ledet E, Levy J, Lee B, Thomas R, Silberstein JL,**
Clinical Utility of PCA3 and TMPRSS2:ERG Urinary Biomarkers in African American Men Undergoing Prostate Biopsy
The Journal of Urology 2016.

- 191. Scattoni V, Lazzeri M, Lughezzani G, De Luca S, Passera R, Bollito E, et al.**
Head-to-head comparison of prostate health index and urinary PCA3 for predicting cancer at initial or repeat biopsy.
J Urol 2013;190:496-501.
- 192. Malavaud B, Cussenot O, Mottet N, Rozet F, Ruffion A, Smets L, et al.**
Impact of adoption of a decision algorithm including PCA3 for repeat biopsy on the costs for prostate cancer diagnosis in France.
J Med Econ. 2013;16(3):358-63.

قسم الطبیب

أقسم بالله العظیم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

مكانة الإختبار PCA3 البولي في تشخيص سرطان البروستاتا

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017/07/11
من طرف

الآنسة : هاجر باليوط

المزودة في 1989/08/23 ب ورزات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

بروستاتا - سرطان - فحص - تشخيص - PCA3

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد

السيد

السيد

السيد

د. التويتي

أستاذ جراحة المسالك البولية

ع. غندال

أستاذ مبرز في جراحة المسالك البولية

ح. قاصف

أستاذ مبرز في الطب الباطني

ع. بوخيرة

أستاذ في الكيمياء الحيوية