

**UNIVERSITE MOHAMMED V -RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT  
ANNEE:2014**

**THESE N°72**

**LE TEST URINAIRE PCA3 : PLACE DANS LA  
PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA  
PROSTATE**

**THESE**

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

**PAR**

**KAKOU N'Zélébessait Stéphane**

Né le 20 Mai 1990 à Bouaké (Côte d'Ivoire)

**Pour l'obtention du doctorat en pharmacie**

**MOTS CLES :PCA3- Bio marqueur- Cancer de la Prostate- Urines- Diagnostic**

**JURY**

**Mr. Ahmed AMEUR**  
Professeur d'Urologie

**PRESIDENT**

**Mme. Zohra OUZZIF**  
Professeur de Biochimie

**RAPPORTEUR**

**Mr. YassineSEKHSOKH**  
Professeur de Microbiologie

**Mme. Souad BENKIRANE**  
Professeur d'Hématologie

**Mme. Samira EL MACHTANI**  
Professeur de Biochimie



**JUGES**



**UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT**

**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur AbdelmajidBELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

<b>Doyen</b>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<b>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines</b>	Professeur Mohammed AHALLAT
<b>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</b>	Professeur Taoufiq DAKKA
<b>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</b>	Professeur Jamal TAOUFIK
<b>Secrétaire Général :</b>	Mr. El Hassane AHALLAT

**ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

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

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie



Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed  
Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

**Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya

Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

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

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie



Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir

Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétr.  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique

Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. MANSOURI Aziz\*  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

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

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima

Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie  
Urologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale



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

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

Gastro-Entérologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie

Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique



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

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

**Décembre 2001**

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

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-ptisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



## Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL BARNOUSSI Leila  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HADDOUR Leila  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. ISMAEL Farid  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

## Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale



Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*

Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disposition)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie

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

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AMMAR Haddou\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL BEKKALI Youssef\*

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

Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire



Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GANA Rachid  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ezzohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

**Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

**Décembre 2008**

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

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGADR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir

Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
     Neuro chirurgie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Anesthésier réanimation  
 Parasitologie  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

Médecine interne  
 Pédiatre  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie

Pr. AZENDOUR Hicham\*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KADI Said \*  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMIHachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram

Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Traumatologie orthopédique  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Microbiologie



Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Moutassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

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

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahti  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*

Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

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

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



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

**Avril 2013**

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

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



**\*Enseignants Militaires**

**2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

**PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

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

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



Mise à jour le 13/02/2014 par le  
Service des Ressources Humaines

# *Dédicaces*

*Je dédie ce travail :*

## *A ma famille*

*A mon père Le Colonel N'ZELEBESSE KOUTOUA KAKOU,*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Tu as été un exemple pour moi dans la vie et dans les études. Merci pour tout !*

*A ma chère mère KINIMO ADJO VIRGINIE,*

*Pour tous tes sacrifices, pour ton amour et tes prières qui m'accompagnent à tout instant ! Merci !*

*A mes sœurs,*

*Pamela, Bénédicte, Evelyne et Christelle. Merci pour le soutien et les prières que vous m'avez accordé pendant mon séjour ici au Maroc !*

*A tous mes oncles et tantes,*

*La famille WANDECHI, la famille SENIADJA, la famille KINIMO, la famille NUAMAN, la famille KOTTY. Merci pour tout votre soutien !*

*A mes cousins et cousines,*

*ARTHUR, WILLIAMS, NADÈGE, LOÏC, FLAVIE, Merci pour votre soutien ainsi que vos encouragements!*

*A tous mes amis*

*JEAN-PHILIPPE, FRANCK, JONATHAN, ZADY, FREJUS, RAYMOND,  
CEDRIC, MICHAËL, ACHILLE, WILFRIED, STANISLAS, CORINE, KHADY,  
ELODIE, JEAN-JACQUES. Merci pour tout !*

*A mes amis de la 25<sup>ème</sup> promotion de Pharmacie et en particulier*

*YATUSSIA, JUSTINA, CHRISTELLE, RAMATOU, HEWAN, ARIANE,  
CANDELA, SANDRA, YAYA, CHEICK, ABDOULAYE, MAXWELL, je  
n'oublierai pas les agréables souvenirs passés ensemble.*

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

# *Remerciements*

*J'adresse mes sincères et vifs remerciements :*

*A DIEU le Père Tout puissant, que Ta grâce soit  
toujours avec moi.*

*A Notre Maitre et Président du jury*

*Monsieur le médecin colonel Ahmed AMEUR*

*Professeur d'urologie*

*Chef de service d'Urologie HMIMV*

*C'est avec une profonde gratitude et une joie immense que nous avons  
reçu votre acceptation de présider le jury de notre thèse en plaçant  
votre confiance en notre travail*

*C'est un grand honneur que vous nous faites et nous en sommes très  
sensibles.*

*Nous nous inclinons avec un grand respect devant vos qualités  
humaines, votre disponibilité et surtout devant vos compétences  
professionnelles.*

*Veillez agréer, l'expression de notre vive reconnaissance cher  
maître, ainsi que notre profonde et respectueuse considération.*

*A notre maître et Rapporteur,  
Madame, le Pharmacien Colonel Zohra OUZZIF  
Professeur de Biochimie  
Chef de Service du Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de  
l'HMIMV*

*Je vous suis infiniment reconnaissant pour votre  
investissement dans ce travail.*

*Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez témoigné en  
m'attribuant ce sujet de thèse, pour votre disponibilité, votre patience  
et vos conseils qui m'ont été extrêmement précieux tout au long de  
ce travail.*

*Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos  
obligations professionnelles.*

*Je suis très heureux de pouvoir exprimer ma profonde gratitude  
pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail  
puisse aboutir.*

*Merci !*

*A Notre Maitre et Juge de Thèse*  
*Monsieur Pr. Yassine SEKHSOKH*  
*Professeur de Microbiologie*

*C'est un grand privilège et honneur pour nous de vous avoir dans  
notre jury de thèse.*

*Votre amabilité et votre accueil chaleureuse n'ont pas manqué de  
nous toucher.*

*Recevez l'expression de notre reconnaissance et de mes respects.*

*Merci !*

*A Notre Maitre et Juge de Thèse*

*Madame Souad BENKIRANE*

*Professeur d'Hématologie*

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

*Veillez accepter cher maître l'expression de notre plus  
haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.*

*A Notre Maitre et Juge de Thèse*

*Madame Samira EL MACHTANI*

*Professeur de Biochimie*

*C'est pour nous un grand honneur de vous avoir dans notre jury pour  
juger ce travail.*

*Merci de votre serviabilité dont vous nous avez témoigné en acceptant  
de siéger dans notre jury de thèse.*

*Recevez à travers ce travail notre gratitude et notre grande estime.*

*Merci !*

*Aux résidentes **MESBAHI Zineb** et **DOUMBIA Mariam** qui ont participé à l'élaboration de ce travail, j'exprime ma gratitude.*

*A l'Agence Marocaine de Coopération Internationale.*

*Votre aide a été inestimable, veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma sincère reconnaissance.*

# LISTE DES ABBREVIATIONS

<b>ADN :</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ADNc :</b>	copie d'acide désoxyribonucléique
<b>AMV-RT :</b>	Transcriptase Reverse du Virus de la Myéloblastose Aviaire
<b>ARN :</b>	Acide Ribonucléique
<b>ARNm :</b>	Acide Ribonucléique messenger
<b>ASAP :</b>	Atypical Small Acinar Proliferation
<b>AUC :</b>	Area Under Curve
<b>CaP :</b>	Cancer de la Prostate
<b>ECBU :</b>	Examen Cytobactériologique des urines
<b>EPCA2 :</b>	Early Prostate Cancer Antigen 2
<b>FDA:</b>	Food and Drug Administration
<b>HGPIN:</b>	High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia
<b>HIFU:</b>	High-Intensity Focused Ultrasound
<b>HMIMV:</b>	Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V
<b>HPA :</b>	Hybridization Protection Assay
<b>IPSS:</b>	International Prostate Symptom Score
<b>NASBA</b>	Nucleic Acid Sequence-Based Amplification
<b>MMLV:</b>	Moloney Murine Leukemia Virus
<b>PCA3:</b>	Prostate Cancer Antigen 3

<b>PIN3:</b>	Néoplasie Intraépithéliale Prostatique de grade 3
<b>PCR:</b>	Polymerization Chain Reaction
<b><i>phi:</i></b>	Prostate Health Index
<b>PSA:</b>	Prostate Specific Antigen
<b>RLU:</b>	Relative Light Unit
<b>RR :</b>	Risque Relatif
<b>RTUP :</b>	Résection transurétrale de la prostate
<b>RT-PCR :</b>	Reverse Transcriptase Polymerization Chain Reaction
<b>Se :</b>	Sensibilité
<b>Sp :</b>	Spécificité
<b>TMA :</b>	Transcription Mediated Amplification
<b>VPN:</b>	Valeur Prédictive Négative
<b>VPP:</b>	Valeur Prédictive Positive

# LISTE DES FIGURES

Figure 1. Anatomie des organes génitaux masculins .....	6
Figure 2. Coupe anatomique de la prostate .....	7
Figure 3. Le toucher rectal .....	18
Figure 4. Composition du PSA total et du PSA libre.....	19
Figure 5. Localisation et différents exons du gène PCA3 .....	25
Figure 6. Démonstration de la surexpression du PCA3 dans le cancer de la prostate .....	26
Figure 7. Comparaison de l'expression du PCA3 dans le cancer de la prostate et dans les cancers des autres tissus .....	27
Figure 8. Collecte des urines .....	32
Figure 9. Synthèse du macro processus PCA3.....	46
Figure 10. Echelle et interprétation du test PCA3.....	49
Figure 11. Algorithme d'utilisation de PCA3 en seconde intention pour le diagnostic de cancer de la prostate .....	50

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Durée de conservation des échantillons d'urine traités .....	33
<b>Tableau 2.</b> Préparation du portoir – exemple .....	39
<b>Tableau 3.</b> Caractéristiques générales et résultats des études comparant les performances du PCA3 à celles des autres marqueurs du CaP (PSA, <i>phi</i> , %[-2] proPSA, gènes de fusion).....	53

# TABLE DES MATIERES

## Contenu

INTRODUCTION.....	1
I- PROSTATE ET CANCER DE LA PROSTATE .....	4
A- Anatomie et fonction de la prostate.....	5
1- Anatomie .....	5
2- Fonction de la prostate .....	7
B- Cancer de la prostate : Histoire de la maladie, Classification, Données épidémiologiques et Facteurs de risque .....	8
1- Histoire naturelle de la maladie .....	8
1.1- Physiopathologie .....	8
1.2- Symptomatologie .....	9
2- Données épidémiologiques.....	9
3- Facteurs de risque .....	10
3.1- Âge.....	10
III- DOSAGE DU PCA3 .....	10
3.2- Facteurs génétiques .....	11
3.3- Race .....	12
3.4- Variation géographique.....	12
3.5- Infections sexuellement transmissibles .....	12
3.6- Alcool.....	13
3.7- Androgènes .....	13
3.8- Exposition aux pesticides, obésité et alimentation.....	13
4- Diagnostic, pronostic et prise en charge du cancer de la prostate .....	14
4.1- Diagnostic .....	14

4.2-	Pronostic du cancer .....	19
4.3-	Traitement du cancer .....	20
II-	GENERALITES SUR LE PCA3 .....	22
1-	Découverte du PCA3.....	23
2-	Localisation et composition du PCA3 .....	23
3-	Exclusivité et spécificité du PCA3 dans le cancer de la prostate .....	23
4-	Fonction du gène PCA3 .....	24
5-	Test urinaire PCA3 .....	24
III-	DOSAGE DU PCA3.....	28
A-	PHASE PRE-ANALYTIQUE.....	29
1-	Recommandations concernant le laboratoire de biologie moléculaire.....	29
2-	Recommandations concernant le personnel .....	29
3-	Recommandations inhérentes à l'environnement de travail .....	30
4-	Recommandations relatives au spécimen biologique requis.....	30
4.1-	La collecte de l'échantillon urinaire .....	30
4.2-	Transport des échantillons .....	32
4.3-	Conservation des échantillons .....	33
4.3.1-	Conservation des échantillons avant le test.....	33
4.3.2-	Conservation des échantillons après les tests.....	34
B-	LA PHASE ANALYTIQUE.....	34
1-	Procédure de calibration et de contrôle de qualité .....	34
2-	Matériel .....	34
3-	Méthode de dosage .....	34
4-	Principe du test PCA3 selon la méthode TMA.....	35
5-	Procédure du test.....	36
5.1-	Préparation de la zone de travail .....	37
5.2-	Reconstitution et préparation des réactifs .....	37
5.3-	Installation des portoirs.....	38
5.4-	Vérification des informations relatives à la concentration des calibrateurs et des contrôles.....	39
5.5-	Configuration du logiciel du test .....	40

5.6-	Préparation des échantillons.....	40
5.7-	Pré amplification .....	40
5.8-	Amplification de l'ADN.....	41
5.9-	Post-amplification .....	41
5.9.1-	La phase d'hybridation .....	41
5.9.2-	La phase de sélection .....	42
5.10-	Détection .....	42
C-	PHASE POST ANALYTIQUE .....	42
1-	Types de rapports.....	42
1.1-	Rapport sur la série brute.....	42
1.2-	Rapport sur les ratios .....	43
1.3-	Mise en correspondance manuelle .....	43
2-	Interprétation des rapports.....	43
3-	Conditions de reprise du test .....	43
3.1-	Directives pour effectuer un deuxième test .....	43
3.2-	Dilution des échantillons fortement hors normes .....	44
4-	Gestion des déchets .....	44
5-	Limites du test .....	44
D-	Synthèse du macro processus PCA3.....	45
IV-	PLACE DU PCA3 PARMIS LES AUTRES MARQUEURS DU CANCER DE LA PROSTATE.....	47
A-	PLACE DU PCA3 DANS LE DIAGNOSTIC DU CANCER DE LA PROSTATE.....	48
1-	Les acquis du PCA3 .....	48
2-	Comparaison du test PCA3 aux autres marqueurs du CaP .....	50
2.1-	Comparaison du test PCA3 avec le PSA.....	50
2.2-	Comparaison du PCA3 avec les nouveaux marqueurs du CaP .....	51
2.2.1-	Comparaison du PCA3 et du [-2] proPSA.....	51
2.2.2-	Comparaison du PCA3 et de l'index <i>phi</i> .....	52
2.2.3-	Comparaison du PCA3 et des gènes de fusion TMPRSS2:ERG .....	52
B-	PLACE DU PCA3 DANS LE PRONOSTIC DU CAP .....	54
	CONCLUSION .....	56

RESUME.....	58
ANNEXES .....	62
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	71

# **INTRODUCTION**

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde. Le cancer de la prostate (**CaP**) est reconnu comme l'un des cancers les plus fréquents chez l'homme de plus de 50 ans[1]. Considéré comme la seconde cause de mortalité par cancer chez cette catégorie de patients, il représente ainsi un réel problème de santé publique.

En 2011, en France, le **CaP** se situait au premier rang des cancers incidents avec **71.220 nouveaux cas** et était la **troisième cause de mortalité** par tumeur chez l'homme avec **8.700 décès par an**[2]. A la même année aux Etats-Unis, il y avait approximativement 2,4 millions de personnes vivant avec le cancer de la prostate. Aujourd'hui, près de **16,2 %** (1/6) des hommes américains auraient la maladie et approximativement **3 %** (1/33) en mourraient[3].

L'introduction, depuis 30 ans, du dosage sérique de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) en pratique clinique a permis un diagnostic précoce et le suivi de patients pris en charge pour un cancer de la prostate conduisant à une réduction de la mortalité. 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 de la prostate[4].

Cependant, sa faible spécificité serait à l'origine de deux inconvénients majeurs. Le premier est l'excès de faux positifs qui génère un certain nombre de biopsies prostatiques pouvant se révéler négatives. Le second inconvénient est le surdiagnostic voire le surtraitement de cancers prostatiques indolents qui n'ont pas de potentiel évolutif[5]. De nombreuses équipes ont ainsi recherché, puis testé de nouveaux biomarqueurs utiles à forte valeur prédictive négative qui pourraient, sinon remplacer, au moins compléter le dosage sérique du PSA.

Ces dernières années, les avancées dans la génétique et la biotechnologie ont mené au développement d'un certain nombre de moyens de détection de marqueurs biologiques d'expression dont le gène PCA3[6]. La mesure, dans l'urine, de l'expression de ce gène, spécifique des cellules cancéreuses prostatiques a été proposée et a contribué à l'amélioration

de la fiabilité diagnostique de ce cancer par rapport au PSA seul et aussi à l'amélioration dans la prédiction d'une biopsie prostatique[7].

L'objet du présent travail sera donc de faire connaître ce nouveau marqueur ainsi que sa place dans le panel de l'exploration biologique du **CaP** dans le but de préparer et déboucher sur une proposition de sa mise en place future au laboratoire de biochimie de l'HMIMV.

Ainsi, dans une première partie de ce travail, nous présenterons une revue de la littérature sur la prostate et le cancer de la prostate. En seconde partie, nous détaillerons les notions relatives au biomarqueur PCA3. Cela consistera à analyser son apport et sa place par rapport aux moyens de diagnostic préexistants pour ce type de cancer et également son dosage avant de conclure.

# **I-PROSTATE ET CANCER DE LA PROSTATE**

## A- Anatomie et fonction de la prostate.

### 1- Anatomie

La prostate est une glande musculo-fibro-glandulaire du système reproducteur masculin qui entoure la partie proximale de l'urètre juste sous la vessie(**Figure 1**). Sa face postérieure est parcourue par un sillon médian séparant deux lobes et deux glandes annexes y sont accolées : les vésicules séminales.

Au toucher rectal, la consistance de la prostate est souple, régulière et élastique, ses bords sont bien délimités et le sillon médian séparant les deux lobes latéraux est palpable.

La prostate est constituée de 25 % de tissu fibromusculaire et de 75 % de tissu glandulaire.

➤ **La zone glandulaire dite de transition**, formée des 2 lobes, entoure l'urètre proximal. Elle est le siège du développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

➤ **La zone périphérique glandulaire** constitue 70 % du volume glandulaire. Elle est le siège de développement du cancer de la prostate.

La prostate est entourée d'une capsule fibroélastique et est également traversée par les canaux éjaculateurs et déférents qui vont s'aboucher à l'urètre dans sa partie intraprostatique (carrefour uro-génital).

➤ **Les canaux déférents** naissent de la queue de l'épididyme et se terminent à l'abouchement des vésicules séminales.

➤ **Les canaux éjaculateurs** naissent de l'union des vésicules séminales et des canaux déférents.(**Figure 2**)

De très petite taille à la naissance, la prostate augmente de volume au cours de deux périodes de la vie :

➤ **Pendant la puberté**, le poids de la prostate augmente pour se stabiliser à l'âge adulte aux alentours de 15 à 20 g.

➤ **Après 50 ans** : la prostate augmente de volume, progressivement et de manière continue, ce qui est à l'origine de troubles mictionnels[8].

Sa pathologie peut relever de processus infectieux (prostatite), dystrophiques (adénome) ou malins (cancer)[2].

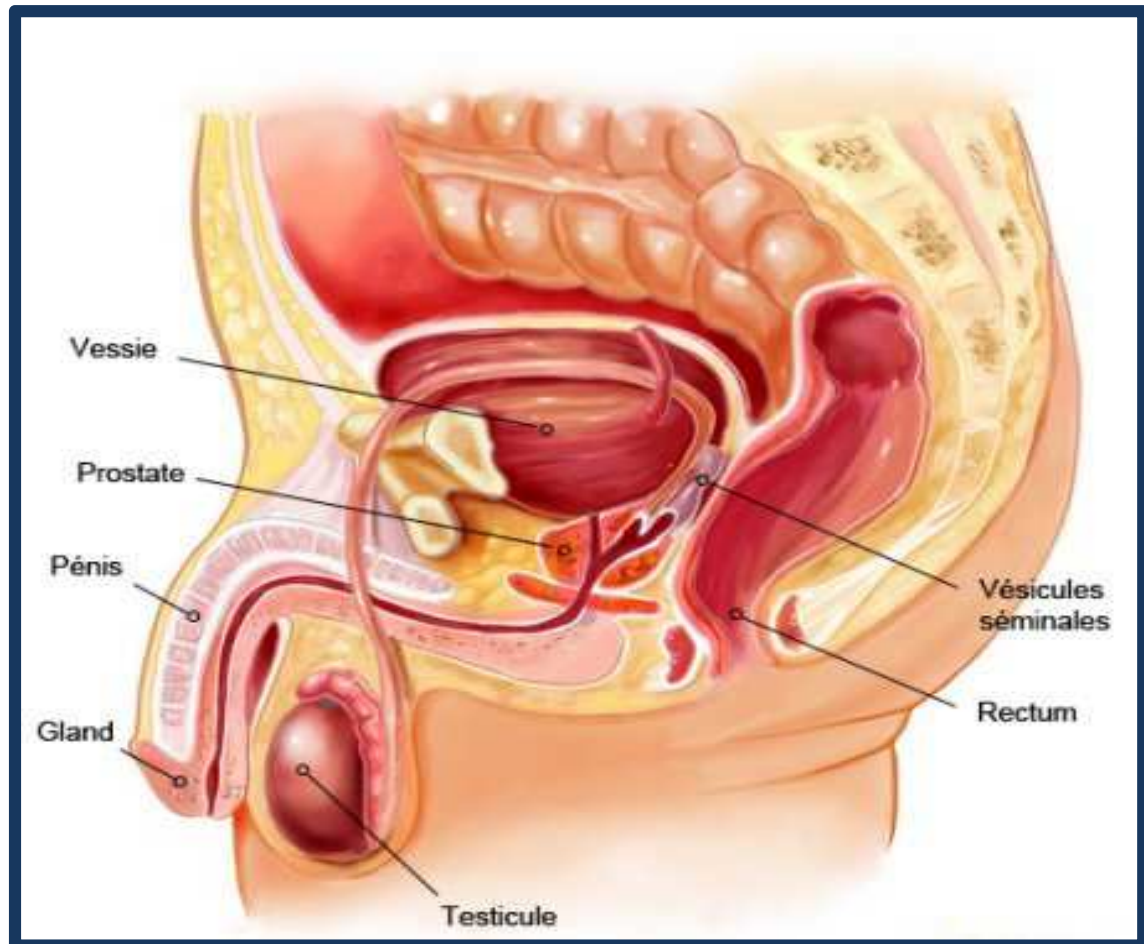


Figure 1. Anatomie des organes génitaux masculins[9]

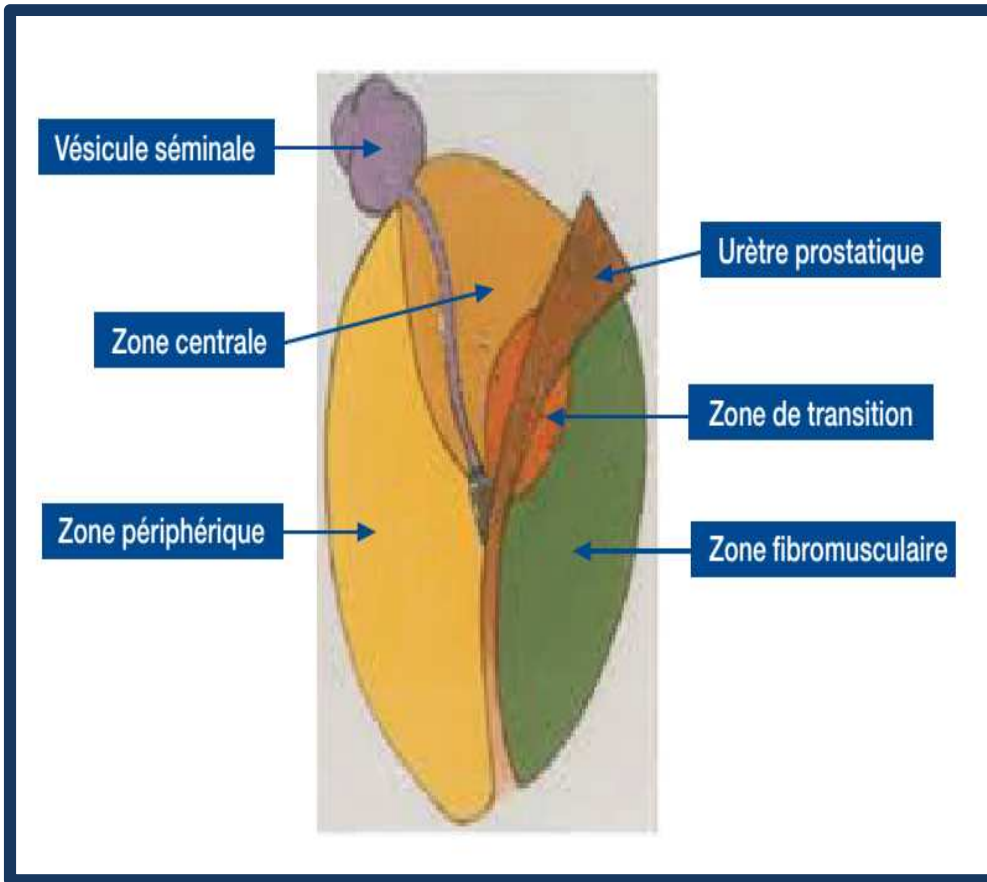


Figure 2. Coupe anatomique de la prostate[10]

## 2- Fonction de la prostate

La prostate n'a pas de fonction hormonale propre mais est hormonodépendante. Son développement dépend de la stimulation par la testostérone (hormone produite par les testicules), la prostate contenant des récepteurs pour la dihydrotestostérone, forme active de la testostérone. La transformation dans la prostate de la testostérone en dihydrotestostérone est sous le contrôle enzymatique de la 5-alpha-réductase.

La prostate participe à la fonction reproductrice en sécrétant le liquide séminal. Ce dernier est composé entre autres d'enzymes dont la phosphatase acide et la Prostate Specific Antigen (PSA) qui participent à la liquéfaction du sperme.

La prostate participe à l'éjaculation au cours de l'orgasme, en se contractant. L'urètre prostatique (partie de l'urètre qui traverse la prostate) est fermé à chacune de ses deux extrémités par un sphincter qui permet le stockage temporaire du sperme et son expulsion pendant l'éjaculation.

- un sphincter lisse en haut à commande involontaire dont la contraction réflexe empêche l'éjaculation rétrograde ;
- un sphincter lisse strié en bas, à commande volontaire permettant d'assurer la continence[8].

## **B- Cancer de la prostate : Histoire de la maladie, Classification, Données épidémiologiques et Facteurs de risque**

### **1- Histoire naturelle de la maladie**

#### ***1.1- Physiopathologie***

Le cancer de la prostate (CaP) est caractérisé par une prolifération incontrôlée des cellules épithéliales de cette glande, qui se multiplie de façon anarchique pour former une tumeur maligne. Avec le temps, la tumeur peut s'étendre localement. On parle à ce stade de cancer localisé ou intra-capsulaire. Ces cellules peuvent ensuite éventuellement migrer hors de la prostate, essentiellement vers les ganglions lymphatiques et les os, entraînant des métastases. On parle alors de cancer non localisé ou extra-capsulaire[11].

Le développement de ce cancer est sous la dépendance des androgènes mais les facteurs déclenchant la prolifération cellulaire sont méconnus. Notamment, les mécanismes biologiques et génétiques jouant un rôle dans le caractère latent (indolent) ou actif (agressif) d'un cancer de la prostate sont méconnus.

On distingue 4 stades différents de cancer de la prostate selon la classification internationale TNM(cette classification prend en compte la taille de la tumeur [T], la présence ou non de cellules cancéreuses dans les ganglions [N], la présence ou non de métastases [M])(Annexes1) :

- le cancer de la prostate localisé sans extension au-delà de la capsule prostatique ;

- le cancer de la prostate localement avancé, qui s'étend au-delà de la capsule prostatique ou aux organes adjacents ; sans envahissement ganglionnaire ou métastatique à distance ;

- le cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne;
- le cancer de la prostate métastatique, avec une ou plusieurs métastases à distance.

Les cancers de la prostate localisés sont classés en 3 sous-catégories en fonction de leur risque d'évolution selon la classification d'**Amico (annexes 3)**. Cette classification prend en compte le stade TNM, le score de **Gleason (annexes 2)**, la valeur du PSA [plus le stade est élevé, plus le PSA augmente rapidement] :

- le cancer de la prostate localisé à faible risque;
- le cancer de la prostate à risque intermédiaire;
- le cancer de la prostate localisé à risque élevé.[8]

### **1.2- Symptomatologie**

Le cancer de la prostate reste très longtemps occulte. En effet, le cancer de la prostate localisé ne génère pas de troubles urinaires qui sont essentiellement liés à une hypertrophie bénigne de la prostate qui peut coexister avec le cancer.

À un stade évolué, il peut être responsable de signes aspécifiques comme :

- un changement au niveau mictionnel : pollakiurie, impériosité urinaire, dysurie, rétention urinaire, brûlures mictionnelles, hématurie, hémospemie ;
- des éjaculations douloureuses ou des troubles de l'érection ;
- des douleurs osseuses rebelles (en particulier au niveau des vertèbres lombaires, des hanches ou du dos)
- une perte de poids ou une asthénie inexplicée[8].

## **2- Données épidémiologiques**

Dans la localité de Rabat au Maroc, une étude d'incidence menée sur la période de **2006-2008** a montré que le taux de cas de cancer de la prostate représentait près de **15,5 %** des cas de cancer enregistrés. Le nombre moyen de cas de survenue annuel selon les résultats objective une augmentation en fonction de l'âge, il était respectivement de **0,7** pour la tranche

**35-44 ans ; 4,1** pour la tranche de **45 à 54 ans ; 57,8** pour celle allant de **55-64 ans; 230,1** pour la tranche de **65 à 74 ans ; 274,1** pour la tranche de **75 ans et plus**[12].

En France en 2011, le nombre de nouveaux cas de CaP était de **71.220**. Le taux de prévalence passait de **777 cas/100.000** hommes pour la catégorie d'âge **55-64 ans** à **2799 cas/100.000** hommes pour la catégorie **65-74 ans** et à **3582 cas/100.000** hommes pour la catégorie d'âge **74 ans et plus**. Le taux de mortalité lié au cancer de la prostate était de **13,5/100.000** habitants[8].

Selon une estimation de l'OMS, en 2012[13], 14,1 millions de nouveaux cas de cancer (femmes et hommes inclus) ont été découverts. Les nouveaux cas de cancer de la prostate sont estimés à **1,112 million soit 7,89%** des nouveaux cas totaux. L'étude de prévalence montrait à la fin de 2012 que **3,924 millions** de personnes diagnostiquées d'un cancer de la prostate sur les 5 ans précédents sont encore vivantes[14]. Le nombre de décès liés à ce cancer était de **0,307 million**.

En 2014 aux Etats-Unis, les nouveaux cas de cancer totaux sont estimés à **1.665.540** avec **855.000** cas de cancer chez les hommes. Les nouveaux cas de CaP sont eux, estimés à **233.000** soit **13,8%** du total de nouveaux cas et **27,25%** chez les hommes. Le nombre de décès en découlant est estimé à **29.480**[15].

### **3- Facteurs de risque**

Il ya trois facteurs de risques non modifiables pour le CaP : l'âge, la race, et les antécédents familiaux. De plus, un certain nombre de facteurs modifiables ou comportementaux sont liés au risque de survenue[16].

#### **3.1- Âge**

Le cancer de la prostate augmente avec l'âge. Selon une étude statistique de l'US Surveillance, Epidemiology and End Results Program menée de 2000 à 2008, le taux d'incidence du CaP est de **9,2/100.000** pour les hommes âgés de **40 à 44 ans**. Ce taux augmente significativement à **984,8/100.000** pour les hommes âgés de **70 à 74 ans**, après cet âge, il est légèrement diminué [17].

Au Royaume Uni, entre 2009 et 2011, une moyenne de **36%** des cas a été enregistrée pour des hommes âgés de 75 ans ou plus et 1 % seulement des cas ont été recensés chez des hommes en dessous de 50 ans. L'âge spécifique d'augmentation du taux d'incidence est aux environs de 50 à 54 ans jusqu'à atteindre son maximum entre 75 et 79 ans. Pour les hommes entre 55 et 59 ans, le taux est de **166/100.000** hommes. Pour la tranche de 65 à 69 ans, le taux a plus que triplé et est de **560/100.000** et pour les hommes de 75 à 79 ans est 5 fois plus élevé ; **800/100.000**[18].

### **3.2- Facteurs génétiques**

Les formes héréditaires de cancer de la prostate correspondraient à 5 % à 10 % de la totalité des cancers de la prostate. Le risque d'avoir une forme familiale de cancer de la prostate est multiplié par 10 voire 20 par rapport à la population générale. Il n'est pas démontré que ces formes héréditaires soient plus sévères que les formes dites sporadiques. Cependant, elles surviendraient plus précocement. Un cancer de la prostate est considéré comme héréditaire lorsque :

- au moins 3 cas ont été identifiés chez des apparentés du 1<sup>er</sup> degré ;
- ou au moins 3 cas ont été identifiés chez des apparentés du 2<sup>e</sup> degré du côté maternel ;
- ou 2 apparentés (quel que soit leur degré de parenté) ayant eu un cancer de la prostate identifié avant l'âge de 55 ans[8].

Plusieurs gènes avec différents modes de transmission pourraient être impliqués dans les formes héréditaires de cancer de la prostate et notamment le(s) gène(s) localisé(s) sur le :

- chromosome 1 : HPC1/RNASEL, PCaP, HPCX, CAPB ;
- chromosome 8 : PG1/MSR1 ;
- chromosome 13 : BRCA2 ;
- chromosome 17 : HOXB13, HPC2/ELAC2 ;
- chromosome 20 : HPC20 ;
- chromosome X : HPCX.[8]

### 3.3- Race

Il existe des variations raciales pour le risque de CaP. En **2008**, selon une étude, les hommes noirs des caraïbes d'origine africaine présentaient trois fois plus de risque d'avoir le cancer de la prostate que les hommes blancs au Royaume Uni[19]. Ils présentaient également un âge plus précoce de survenue du cancer par rapport aux hommes blancs. L'âge moyen de survenue était respectivement de 67.9 ans pour les afro-caribéens tandis que celui des originaires du Royaume Uni était de 73.3 ans[19].

Une étude également menée au cours de la même année a montré que les Sud-asiatiques vivant en Angleterre avaient une incidence de cancer de prostate plus faible que les citoyens d'origine autochtone [20].

### 3.4- Variation géographique

L'incidence du cancer de la prostate varie en fonction de l'origine géographique. En 2008, dans le monde entier, approximativement **899000** nouveaux cas de CaP ont été signalés et **258000** personnes sont mortes du cancer de la prostate, avec respectivement 72% de nouveaux cas détectés et **53%** de décès dans les pays développés, qui représentent pourtant moins de 20 % de la population mondiale[21].

### 3.5- Infections sexuellement transmissibles

Il existe une corrélation entre des antécédents de maladies sexuellement transmissibles, en particulier la gonorrhée et la syphilis, et le risque de CaP. Une étude prospective[22] a observé une augmentation du risque de cancer de la prostate chez des hommes d'origine latine et vivant aux Etats unis qui avaient des antécédents de gonorrhée. Le risque était beaucoup plus prononcé chez les latino-américains nés hors des Etats-Unis que ceux nés aux Etats-Unis. A part des différences potentielles dans les moyens de détection du cancer, il est possible que les hommes nés hors des Etats-Unis n'aient pas reçu à temps le traitement contre ces infections ; ce qui aurait pu entraîner une plus sévère ou une plus longue durée d'exposition à l'infection[16]. Les infections par les différentes variétés de virus d'herpes n'ont aucun impact sur le risque de cancer de prostate. Cependant l'infection à *Trichomonas vaginalis*

est associée à un risque de survenue d'un cancer de prostate à risque de mortalité important[23]. L'infection par *T vaginalis* est souvent asymptomatique chez les hommes. Si elle persiste, il est possible qu'elle soit une cause d'inflammation chronique de la prostate[23].

### **3.6- Alcool**

Le premier métabolite de l'alcool, l'acétaldéhyde est un cancérigène potentiel et la consommation d'alcool est considérée comme étant un facteur de risque de plusieurs cancers(24). Dans une méta-analyse de 50 contrôles de cas et une étude de 22 cohortes, le risque relatif d'une consommation occasionnelle d'alcool comparé à une consommation alcoolique non occasionnelle était de **1,06**. Dans l'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort, la consommation d'alcool n'était pas associée à un risque de CaP, quel que soit le type d'alcool, le degré ou la catégorie de la maladie[25].

A titre comparatif, le National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study, rapporte que la consommation de plus de 6 verres d'alcool par jour était susceptible d'entraîner une augmentation du risque de cancer de la prostate non évolutif, mais n'avait aucune association avec une maladie évolutive ou un cancer à risque de mortalité important[26].

### **3.7- Androgènes**

Les androgènes (la testostérone, la dihydrotestostérone et leurs dérivés) jouent un rôle central dans le développement et la croissance de la prostate. Cependant, le rôle des androgènes dans la survenue du cancer de la prostate, n'est pas clairement élucidé. En effet, des études épidémiologiques ont montré des résultats contradictoires quant au rôle d'androgènes circulants ou d'autres hormones sexuelles dans le développement de cancer de la prostate[27].

### **3.8- Exposition aux pesticides, obésité et alimentation**

Les expositions aux pesticides peuvent constituer un facteur de risque du cancer de la prostate. Ce facteur de risque semble être d'autant plus présent chez les populations agricoles[28].

L'obésité constitue un facteur de risque. Il a été mis en évidence un risque accru de survenue du cancer de la prostate chez les sujets obèses. Le CaP dans ce cas pourrait également être plus agressif, avec une mortalité accrue de l'ordre de 20 à 34 % [29].

L'alimentation est également décrite comme facteur de risque. En effet, des aliments sont incriminés comme constituant un facteur de risque. Ce sont des aliments tels que les graisses mono-saturées, saturées et animales, la viande, le zinc, le cadmium [2]. Des habitudes alimentaires semblent cependant réduire ce risque. Il s'agit d'aliments tels que le soja, la tomate, la consommation de poissons riches en graisse. Des études ont récemment montré que la consommation du café est inversement associée à un risque d'avoir un cancer de la prostate à risque élevé [16].

#### **4- Diagnostic, pronostic et prise en charge du cancer de la prostate**

##### **4.1- Diagnostic**

Le diagnostic actuel du CaP chez un homme symptomatique comprend un interrogatoire, le toucher rectal, un examen des urines, la biopsie prostatique et l'examen anatomopathologique, le dosage du PSA.

➤ **un interrogatoire** avec évaluation des troubles fonctionnels urinaires par le score IPSS (International Prostate Symptom Score) [8].

➤ **Le toucher rectal (Figure 3)**, afin de rechercher une augmentation du volume de la glande. Il s'agit d'un examen indolore. Il peut cependant susciter un inconfort variable selon la pudeur du consultant qui, elle-même, dépend de caractéristiques individuelles et de facteurs socioculturels. Cet examen concerne une zone sensible pour la majorité des hommes, soit parce qu'elle fait l'objet de tabous sociaux, soit parce qu'elle suscite des sensations érogènes [30].

➤ **un examen des urines** (bandelette urinaire, culot urinaire, examen cyto-bactériologique des urines ou ECBU) qui permet de rechercher une hématurie, une leucocyturie, une infection urinaire. Il est utilisé pour éliminer un diagnostic différentiel [8].

➤ **La biopsie prostatique et l'examen anatomopathologique** des tissus biopsiés pour la confirmation diagnostique du cancer [31]. 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[32]. La biopsie est un examen invasif qui peut être douloureux et avoir des complications. Ces complications sont l'hémospémie, l'urétrorragie, la fièvre, la rectorragie, la rétention urinaire aigue, la prostatite, l'épididymite[33]. Des biopsies négatives n'écartent pas totalement l'existence d'un cancer de la prostate : dans moins d'1 cas sur 5, il est possible qu'il y ait malgré tout un cancer de la prostate et que les prélèvements aient manqué la zone [8].

➤ **un dosage du PSA sérique total** (prostate specific antigen ou antigène spécifique de la prostate). En complément du toucher rectal, c'est son augmentation qui entraîne l'orientation du patient vers la consultation d'urologie et aboutit ou non à la réalisation de biopsies prostatiques[32]. Depuis sa découverte dans le début des années 1990, le PSA a considérablement modifié la prise en charge du cancer de prostate contribuant très largement à son diagnostic précoce. Cependant, l'augmentation du PSA sérique total n'est pas spécifique du cancer de la prostate. Des situations d'hypertrophie bénigne de la prostate, de prostatite, ou d'infection urinaire entraînent également son augmentation. Le PSA ne doit pas être dosé après un toucher rectal, une éjaculation, un exercice physique intense ou après une série de biopsies prostatiques [34]. En plus de cela, la réalisation systématique de biopsies pour un PSA total entre 2 et 10 ng/ml classiquement appelée zone grise expose à un taux de biopsies négatives non négligeables variant de 49 à 75 % selon les études[35]. Cette zone grise correspond à la fourchette où le diagnostic est le plus souvent réalisé au stade précoce de la maladie[34]. Vu les limites de spécificité du PSA en matière de diagnostic, il est apparu donc nécessaire de faire intervenir de nouveaux marqueurs.

La mise en évidence des deux formes du PSA, dont l'une libre et l'autre liée essentiellement à l'alpha1 anti-chymotrypsine (**figure 4**) présentes en proportions différentes chez les patients porteurs d'un cancer ou d'une hypertrophie prostatique, a largement contribué au développement des kits de dosage utilisés en pratique courante. Ils permettent d'améliorer la spécificité de ce marqueur, en particulier pour la fourchette de PSA total comprise dans la zone grise. Bien qu'ayant certains défauts, le pourcentage fPSA s'avère

plus performant que le PSA total [36]. L'utilisation du rapport PSA libre sur PSA total permet pour un cut-off de 25 % de maintenir une sensibilité de 95 % tout en évitant 25 % de biopsies inutiles [36]. Plus récemment est apparue la notion selon laquelle le PSA libre correspond en fait à trois formes : le PSA inactif (iPSA), le PSA bénin (BPSA), présent essentiellement chez les patients ayant une hypertrophie bénigne de la prostate, et le proPSA dont l'augmentation est en lien direct avec la présence d'un cancer de prostate expliquant, en partie, les limites du %fPSA. L'élévation du taux sérique du PSA chez les patients porteurs d'un cancer de prostate est liée aux modifications des cellules de la membrane basale expliquant le passage dans la circulation du PSA actif ou complexé mais également du proPSA. Le proPSA est une forme immature du PSA sécrétée par les cellules épithéliales prostatiques. Il correspond en réalité à une molécule de PSA présentant en partie N-terminal un pro-peptide de sept acides aminés, [-7] proPSA. Lors de l'étape de maturation du proPSA, le pro-peptide est clivé par l'activité protéolytique de la kalikréine humaine 2 (hK2) pour générer une molécule de PSA mature. Un clivage partiel du pro-peptide peut avoir lieu, il en résulte plusieurs isoformes de proPSA qui sont retrouvées dans la circulation : le [-7] proPSA, le [-5] proPSA, le [-4] proPSA et le [-2] proPSA [37].

La mesure de la seule concentration de [-2] pro-PSA n'a pas apporté d'amélioration significative par rapport à celle du PSA total sérique. Elle apparaît plus intéressante quand elle est incluse dans l'index *phi*. Ce dernier augmente les performances du [-2] pro-PSA dans la détection du cancer de la prostate et est établi à partir de la formule associant le [-2] proPSA, le fPSA et le PSA total :  $\frac{[-2]proPSA}{fPSA} * \sqrt{PSA}$  [38]. Il est non corrélé aux dosages de PSA total, PSA libre et au rapport PSA libre/ PSA total et se positionne donc comme un indicateur indépendant des précédents [39]. Pour des valeurs comprises entre 0 et 21, le risque de cancer est de **8,4%**. Ce risque est augmenté à 21% pour un index *phi* entre 21 et 40. Au-delà de 40, ce risque est de 44% [40].

L'utilisation des bio-marqueurs précédents ou encore de la vélocité (PSAv), de la densité du PSA (PSAd) en passant par bien d'autres n'ont apporté que des améliorations

diagnostiques marginales [6]. Ces dernières années, des marqueurs sanguins comme le (EPCA2 Early Prostate Cancer Antigen 2) ont vu le jour [41;42]. Des bio-marqueurs urinaires comme la sarcosine [43], les transcrits de fusion des gènes TMPRSS2 [44] ou encore le gène PCA3 sont également apparus. Un test urinaire mesurant donc l'expression du gène PCA3, spécifique des cellules cancéreuses prostatiques, a donc récemment été proposé pour orienter les indications de re-biopsies [45].

# Examen de la prostate

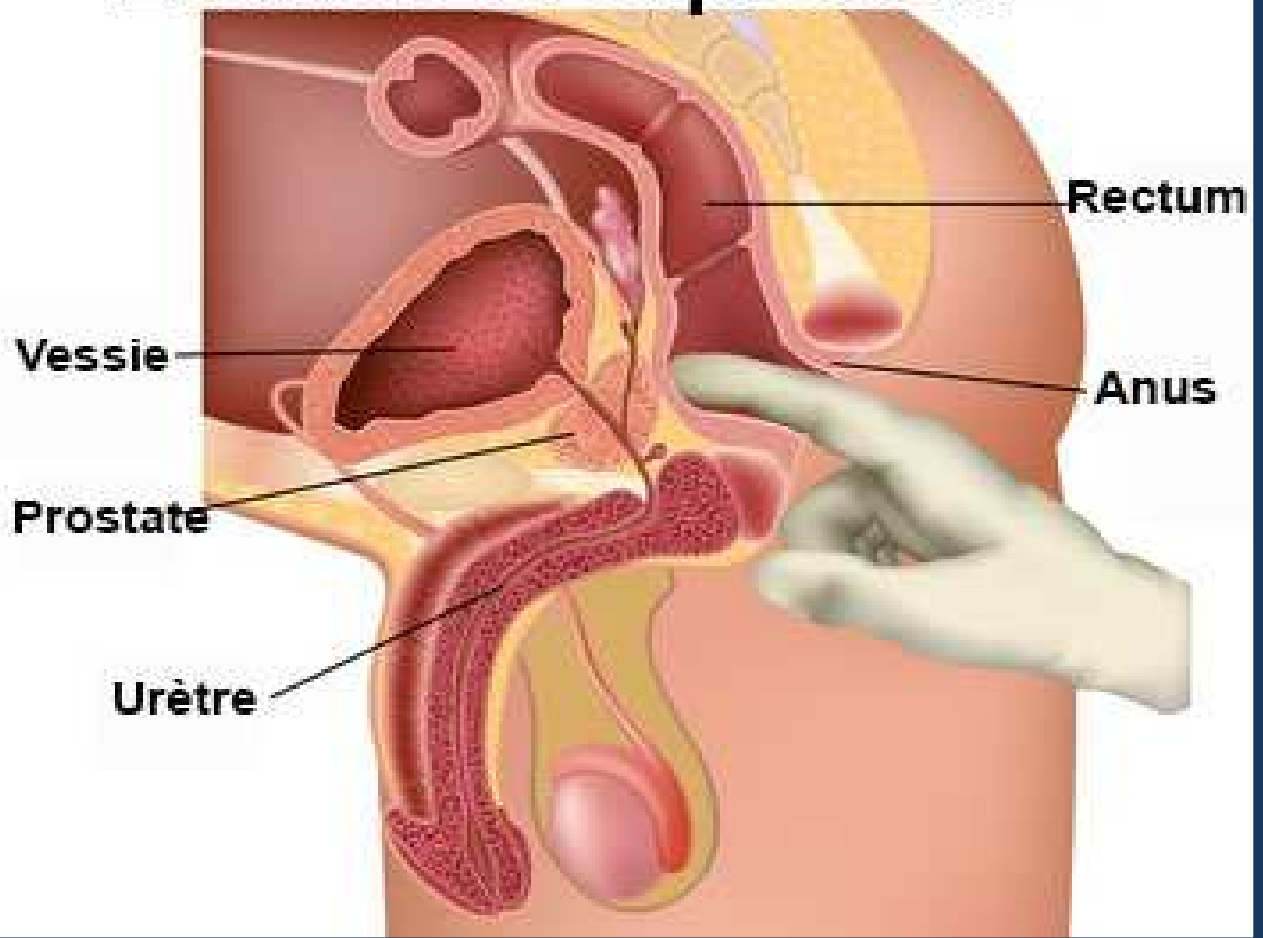


Figure 3. Le toucher rectal[46]

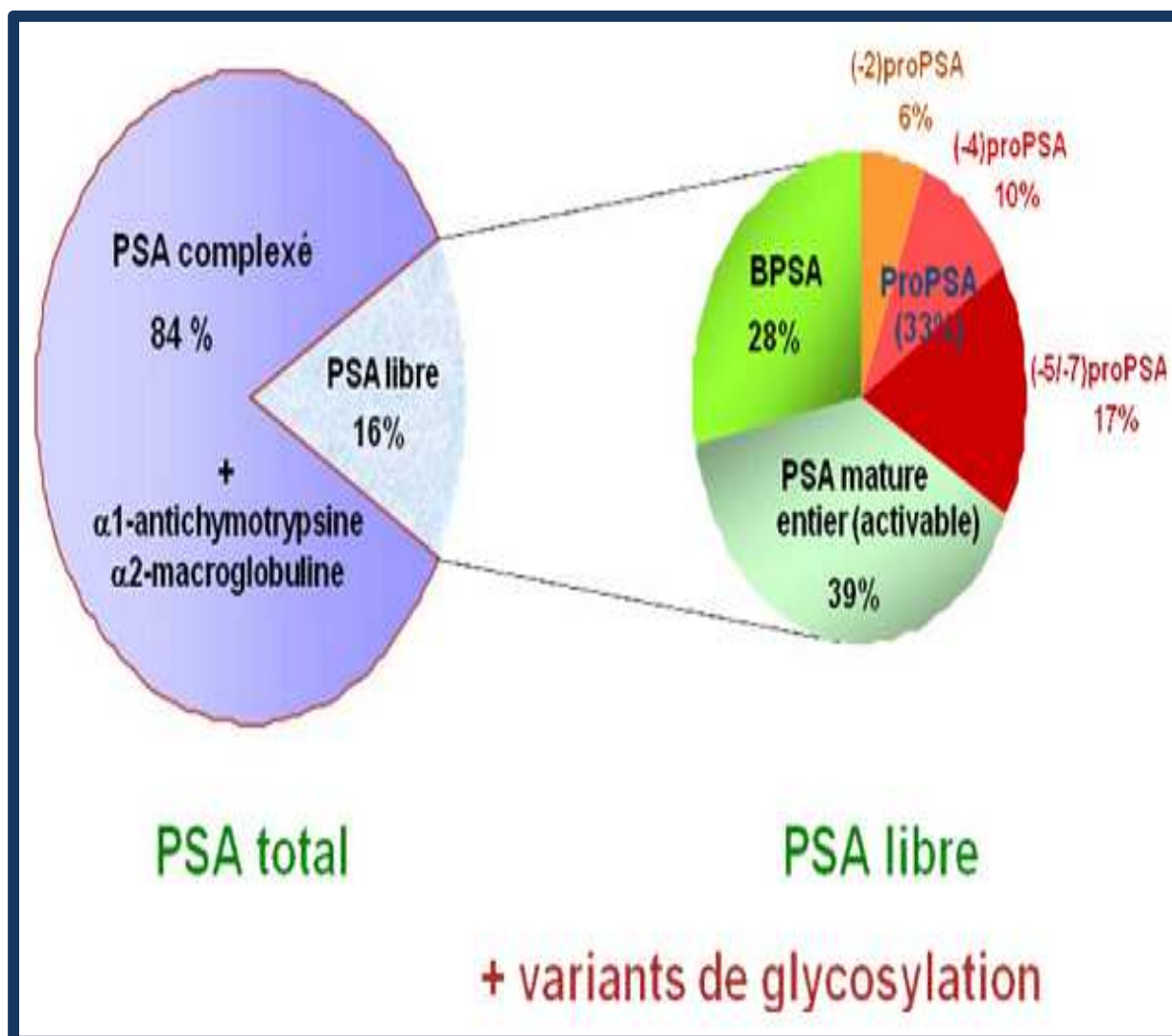


Figure 4. Composition du PSA total et du PSA libre[47]

#### 4.2- Pronostic du cancer

Le taux de survie du CaP est lié à son stade d'évolution au moment du diagnostic. Le cancer de la prostate est connu comme un cancer de bon pronostic. La survie à 5 ans et à 10 ans est supérieure à 80% pour les stades locaux et régionaux[48]. Pour les cancers à distance, le taux de survie est de 35% après 5 ans et de 19% après 10 ans. La PSA ainsi que le score de Gleason sont également utilisés dans l'évaluation pronostique du cancer de la prostate [48]. Certaines études ont mis en évidence une corrélation entre l'index *phi* et le score de Gleason

suggérant son intérêt potentiel dans la discrimination des cancers potentiellement agressifs [36]. Plus récemment encore, des marqueurs tels que le miR-182 et miR-187, appartenant à une classe d'ARN non codant, ont été proposés dans le cadre du pronostic du CaP. Ces biomarqueurs semblent avoir des résultats prometteurs[49].

#### *4.3- Traitement du cancer*

Le traitement localisé du cancer de la prostate implique actuellement la chirurgie ou la radiothérapie appliquée à la prostate entière indépendamment de l'emplacement ou du volume de lésions individuelles du cancer. Bien qu'il y ait de meilleures chances de survie par cette approche chez les hommes à risque intermédiaire ou élevée pour cette maladie, les thérapies radicales sur la glande entière comportent des risques de complication, d'incontinence ou d'impuissance [50]. Les traitements focaux quant à eux préservent les tissus et visent uniquement les zones cancéreuses. Ils peuvent donc améliorer le ratio thérapeutique [51]. Des études de phase I ont montré que la conservation des fonctions génito-urinaires s'observait avec les traitements focaux bien que des contrôles n'aient pas été effectués à moyen et long terme [52]. Pour les traitements focaux, différentes techniques peuvent être utilisées. Elles sont décrites dans plusieurs publications[53]. Il s'agit entre autre des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), de la cryothérapie, la photothérapie laser, la radiofréquence, la curiethérapie focalisée, la radiothérapie stéréotaxique. L'objectif est de réaliser des traitements peu invasifs, dépourvus des effets indésirables de la chirurgie radicale (impuissance et incontinence) mais qui ne compromettent pas non plus la réalisation et le succès de traitements ultérieurs. La vaporisation photodynamique, technique actuellement en développement pour le traitement des cancers solides, pourrait être moins vulnérante mais il est encore trop tôt pour tirer des conclusions[6]. Quant au cancer métastatique de la prostate, l'hormonothérapie demeure le traitement de référence [54]. On peut également utiliser la chimiothérapie pour les formes de métastases résistantes à la castration.

Le traitement du cancer de la prostate a donc connu récemment, et va connaître dans les prochaines années, des évolutions notables. Tout cela également grâce à un meilleur diagnostic et une meilleure caractérisation pré-thérapeutique[6].

# **II-GENERALITES SUR LE PCA3**

### **1- Découverte du PCA3**

L'identification du gène PCA3 a découlé d'une stratégie visant à l'isolement d'ARNm ayant une expression différente selon le tissu considéré : cancer de la prostate ou tissu prostatique non cancéreux (prostate normale ou hypertrophie bénigne de la prostate)[55]. En comparant le répertoire en ARNm de ces deux types de tissus, la première a ainsi identifié 11 clones ayant une expression différente[55]. L'expression de l'un d'eux était particulièrement importante dans le cancer de la prostate, faible ou nulle dans le tissu prostatique non cancéreux. Le gène correspondant a été baptisé differential display code 3 (DD3), puis renommé secondairement PCA3 en accord avec la nomenclature internationale du génome humain[5].

### **2- Localisation et composition du PCA3**

Le PCA3 est donc un gène exprimé par le cancer de la prostate [56]. Il est localisé sur le chromosome 9 en 9q21-22[57]. Ce gène comporte quatre exons (1, 2, 3 et 4) avec 3 sites de polyadénylation dans l'exon 4 (4a, 4b et 4c). L'exon 2 est fréquemment ôté par épissage alternatif lors de la transcription. [58](**Figure 5**).

### **3- Exclusivité et spécificité du PCA3 dans le cancer de la prostate**

Le gène PCA3 note une différence d'expression entre le tissu prostatique cancéreux et les tissus prostatiques bénins comme évoqué précédemment. Dans les tissus prostatiques, cette surexpression apparaît extrêmement fréquente. Dans la publication initiale, les auteurs par l'utilisation de la méthode d'analyse Northern blot ont démontré que 95 % des cancers de la prostate la présentent [59] (**Figure 6**).

La confirmation du PCA3 comme marqueur spécifique du cancer de la prostate s'est faite ultérieurement par technique RT-PCR. Le potentiel diagnostique du gène PCA3 découle directement de sa spécificité d'expression puisqu'il apparaît 66 à 140 fois plus exprimé dans le cancer que, respectivement, dans la prostate normale ou l'hypertrophie bénigne [59]. Cette expression est uniquement épithéliale (pas dans le stroma), plutôt limitée au noyau et aux microsomes. L'expression du gène PCA3 est également inexistante dans d'autres cancers[60]. En effet, les études ayant porté sur sa recherche dans les autres cancers

tels que le cancer du sein, du cerveau, de l'ovaire, du testicule, de l'endomètre et bien d'autres n'ont pu apporter la preuve de son existence dans ces pathologies. [61](figure 7)

#### **4- Fonction du gène PCA3**

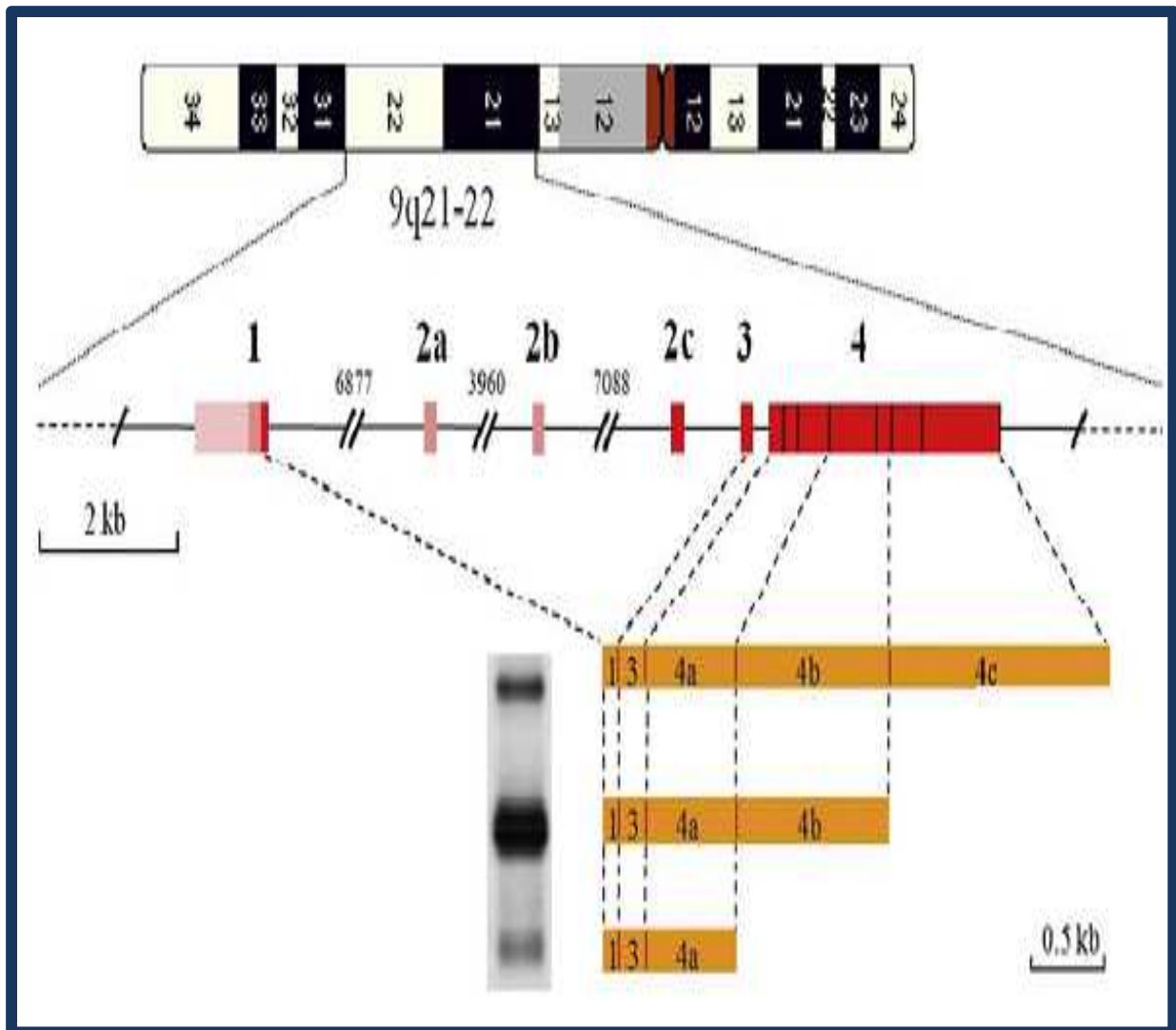
L'ARN messager du PCA3 détecté dans les cancers de la prostate n'aboutit pas à la synthèse d'une protéine et le gène PCA3 rejoint ainsi la liste des ARNm non codants. L'absence de production protéique explique que sa fonction demeure mal connue.

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 [60]. Le gène PCA3 serait lui-même androgénorégulé (positivement) et son inactivation aboutirait à l'augmentation de l'expression d'autres gènes cibles des androgènes et de leur récepteur. L'ARN de PCA3 agirait ainsi comme un répresseur de la voie des androgènes [60].

#### **5- Test urinaire PCA3**

Le développement d'un test diagnostique urinaire a été initié sur la base de son expression différentiel très prometteuse entre tissus cancéreux et non cancéreux. La première étape a été la vérification que l'on pouvait déceler l'ARNm de PCA3 dans les urines [32]. Les étapes ultérieures ont été le peaufinage d'une technique de dosage, d'emblée quantitative, qui fait aujourd'hui l'objet d'un protocole clairement défini et bien accepté par les utilisateurs, systématisé dans un kit commercial. Actuellement, on dispose de méthodes fiables et reproductibles de mesure des copies d'ARNm de PCA3 dans les urines, permettant de calculer un score.

Plusieurs études cliniques ont démontré la reproductibilité et la faisabilité d'une méthode de détection urinaire de l'expression du gène PCA3 [62].



**Figure 5. Localisation et différents exons du gène PCA3[63]**

Le gène PCA3 est localisé sur le chromosome 9q21-22. Comme décrit initialement, l'unité de transcription PCA3 est composée de 4 exons (1, 2, 3 et 4) et 3 sites de polyadénylation dans l'exon 4 (4a, 4b et 4c), l'exon 2 est souvent ôté par épissage alternatif lors de la transcription.

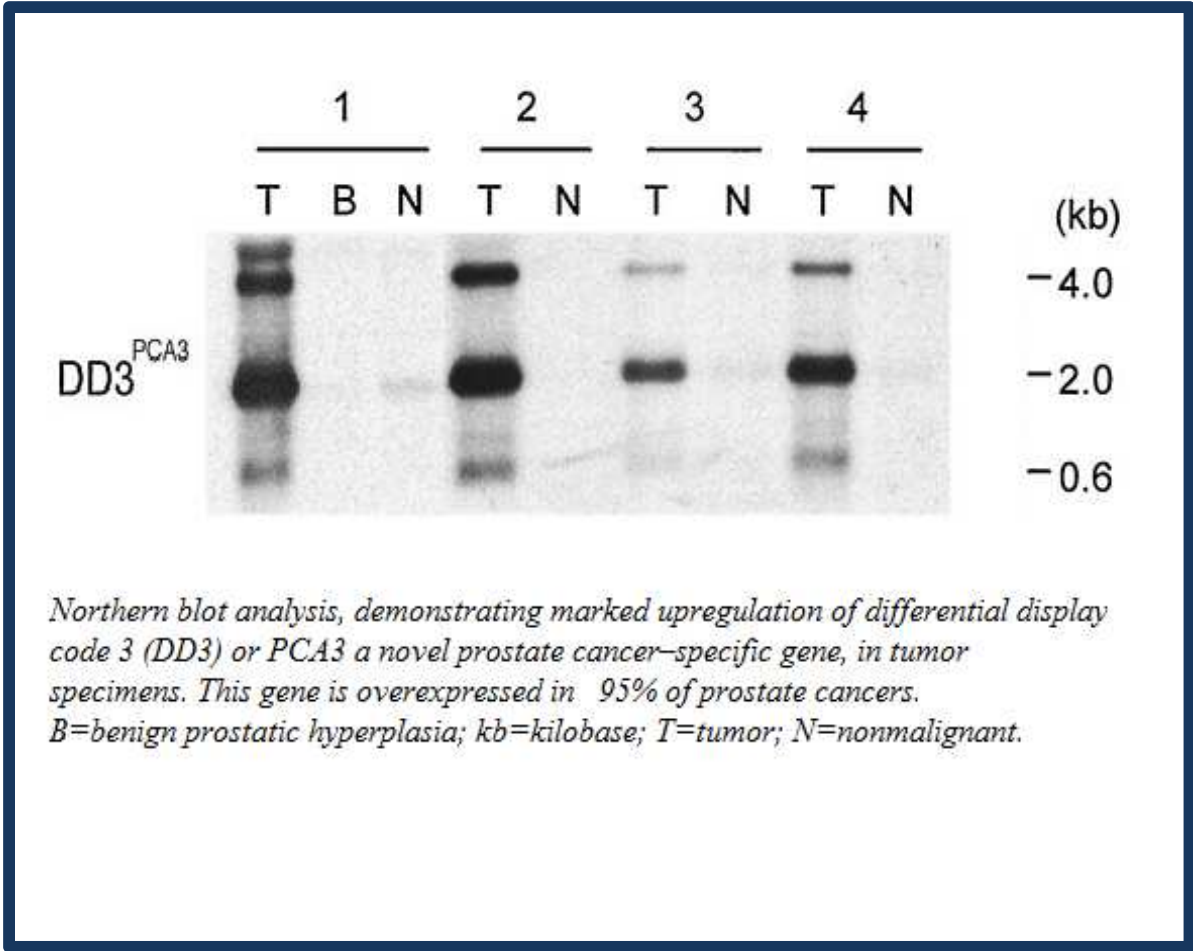
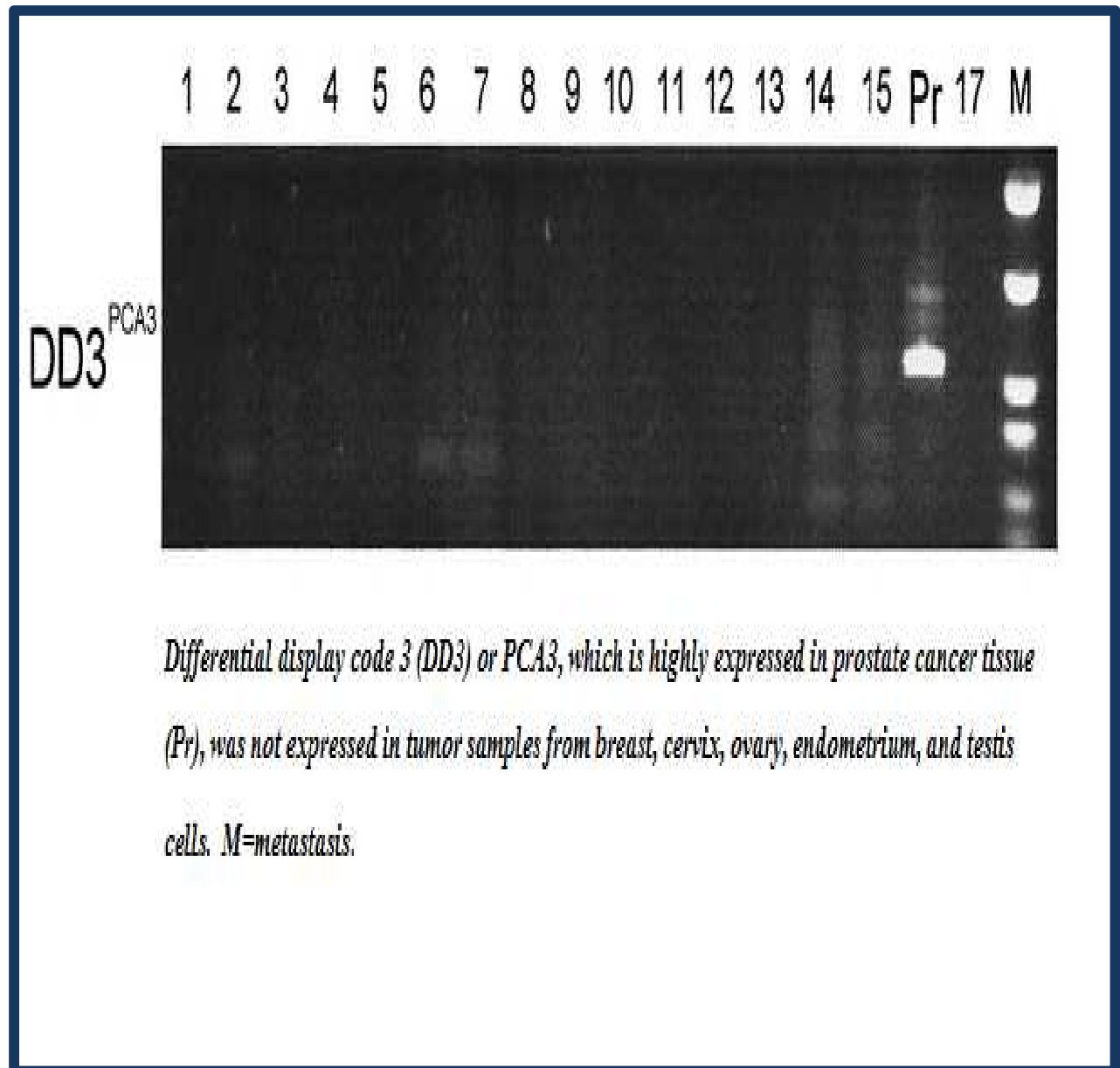


Figure 6. Démonstration de la surexpression du PCA3 dans le cancer de la prostate[61]



**Figure 7. Comparaison de l'expression du PCA3 dans le cancer de la prostate et dans les cancers des autres tissus[61]**

# **III- DOSAGE DU PCA3**

## **A- PHASE PRE-ANALYTIQUE**

### **1- Recommandations concernant le laboratoire de biologie moléculaire**

Les locaux dédiés aux analyses nécessitant des techniques de biologie moléculaire doivent répondre à quelques exigences. Cela permet d'assurer la qualité et la fiabilité des résultats dont va dépendre la prise en charge ultérieure du patient.

Ainsi, les surfaces de travail et toute catégorie de matériel doivent être régulièrement décontaminés avec des solutions de RNase et de DNaseaway. Il est fortement recommandé de réserver un espace de travail spécifique pour chaque étape (préamplification, amplification, post-amplification) afin de minimiser la contamination par l'amplicon lors du test.

Pour éviter la contamination des différentes zones du laboratoire, le sens de travail du laboratoire devrait être unidirectionnel : depuis la préparation des réactifs jusqu'à la post-amplification. Les échantillons, le matériel et les réactifs ne doivent pas être ramenés là où une étape précédente a été effectuée. Le personnel doit donc travailler selon le principe de la marche en avant.

### **2- Recommandations concernant le personnel**

Le personnel affecté au laboratoire de Biologie moléculaire devra disposer de la qualification requise. Il doit donc bénéficier d'une formation adéquate permettant de garantir la qualification nécessaire à cette tâche. Le personnel doit en outre respecter toutes les recommandations d'hygiène, de sécurité et d'éviction des contaminations possibles (port des gants jetables sans poudre, des lunettes de protection et des blouses de laboratoire pour manipuler les spécimens biologiques et les réactifs, lavage soigneux des mains, respect du sens unidirectionnel du travail...).

### **3- Recommandations inhérentes à l'environnement de travail**

Des conditions environnementales particulières doivent obligatoirement être respectées pour éviter l'altération ou la dégradation des acides nucléiques (ADN et ARN). En effet, dans le milieu, ces molécules peuvent s'avérer particulièrement instables. On note particulièrement une vulnérabilité de l'ARN vis-à-vis de la ribonucléase (ARNase) qui est ubiquitaire dans le milieu (la ribonucléase peut se trouver sur les doigts, par exemple). Tout travail sur la molécule d'ARN doit donc être effectué le plus stérilement possible (autoclavage des milieux et matériels, traitement par l'acide iodoacétique puis rinçage à l'eau distillée autoclavée des pièces non autoclavables)[64].

### **4- Recommandations relatives au spécimen biologique requis**

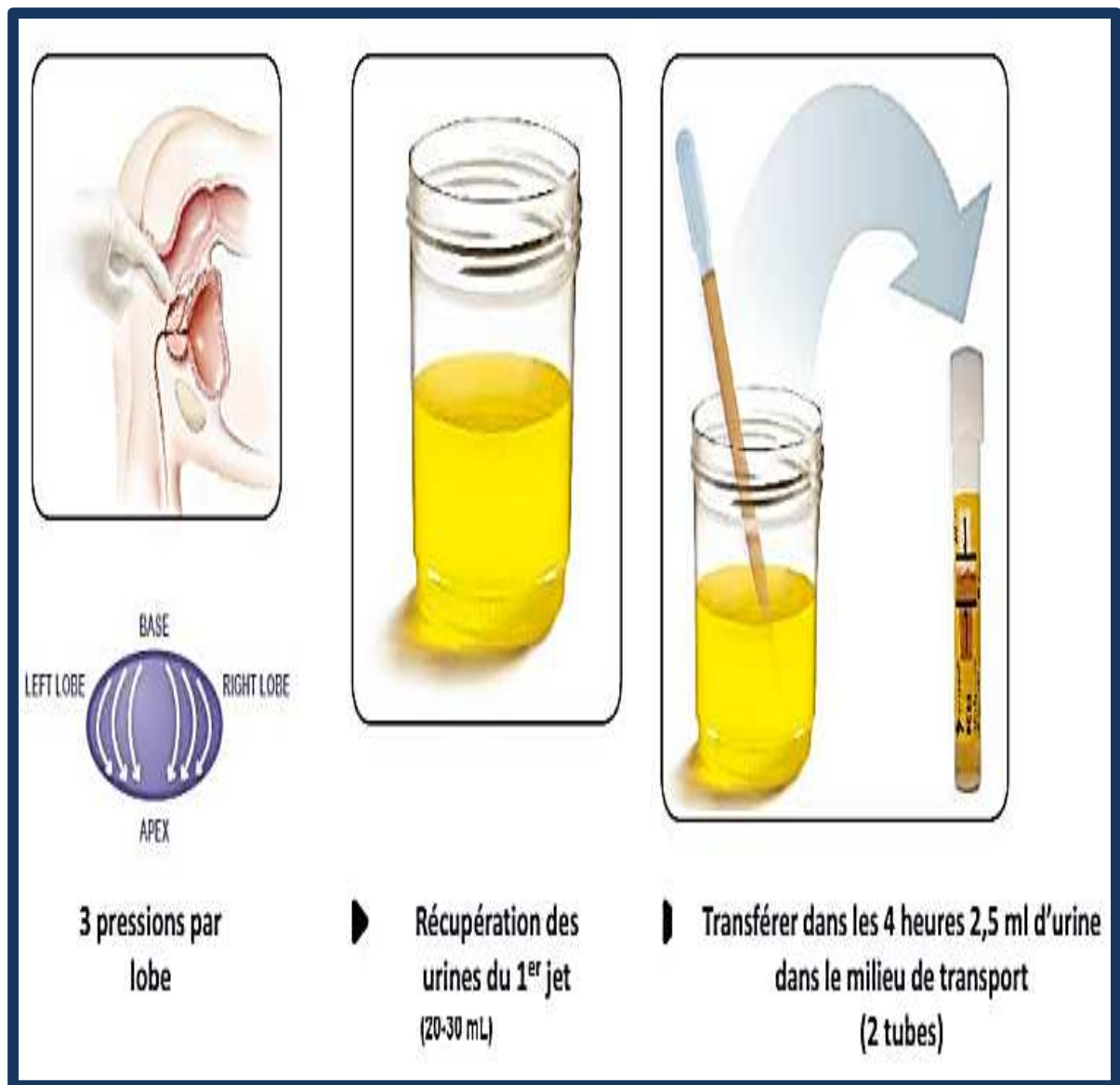
Le test PCA3 se réalise sur **un échantillon d'urines** recueillies selon un protocole bien défini, dans un contenant spécifiquement dédié. La prescription de cet examen doit être accompagnée d'une fiche de renseignements cliniques dont un modèle est présenté en **Annexes4**. Cette fiche s'avère nécessaire pour l'interprétation adéquate des résultats. Elle comprend les informations relatives au médecin prescripteur, au laboratoire préleveur ainsi que les informations inhérentes au patient (nom, âge, jour du prélèvement, antécédents prostatiques, traitements médicamenteux...)[65].

#### **4.1- La collecte de l'échantillon urinaire**

Cette étape est très importante. En effet, la fiabilité des résultats ultérieurs dépend de la qualité de la collecte des échantillons urinaires.

Pour le recueil urinaire, il peut être utile de demander au patient de consommer une quantité d'eau importante (environ 500 ml) pour obtenir un volume d'urine suffisant à collecter (**Figure 8**). Avant tout prélèvement urinaire chez le patient, il est nécessaire d'effectuer un toucher rectal qui se réalise en procédant à trois effleurages par lobe prostatique. On veille pendant cet acte à exercer une pression suffisante à la base de l'apex prostatique et de la ligne médiane pour libérer le maximum de molécule d'ARNm. Après le toucher rectal, la collecte de l'urine du premier jet (environ 20 à 30 ml du jet d'urine initial) doit être effectuée dans le contenant prévu à cet effet. Cependant, pour les patients qui ne parviennent

pas à arrêter leur flux urinaire, la totalité de ce volume sera alors conservé. Les échantillons urinaires dont le volume est insuffisant (inférieur à 2,5ml) seront par contre rejetés et une nouvelle collecte sera nécessaire[66]. Pour assurer la stabilité de l'urine, celle-ci sera ensuite traitée par une solution réservée à cet usage puis mélangée pour permettre la remise en suspension des cellules qui sont présentes. Une quantité (2,5 ml) d'urine est ensuite transférée par la pipette adéquate dans le tube de transport. Après avoir bouché et retourner le tube de transport, l'échantillon urinaire contenu dedans sera considéré comme « traité ». Deux tubes doivent être préparés pour le test. L'un sera utilisé pour le dosage du PCA3 et l'autre pour le dosage du PSA. **(Figure 8)**.



**Figure 8. Collecte des urines[67]**

#### **4.2- Transport des échantillons**

Le transport des échantillons doit s'effectuer conformément aux réglementations nationales et internationales applicables relatives au transport.

Les échantillons d'urine traités doivent être gardés dans le tube de transport d'échantillons d'urine approprié pendant leur acheminement au laboratoire. Ils peuvent être expédiés soit à température ambiante ou bien congelés. Il convient d'assurer l'acheminement des échantillons de l'unité de prélèvement au laboratoire le plus rapidement en ne dépassant en aucun cas les 5 jours suivant la collecte. Passé ce délai, les échantillons seront refusés et une nouvelle demande d'échantillon doit être adressée. [66]

#### 4.3- Conservation des échantillons

##### 4.3.1- Conservation des échantillons avant le test

Les échantillons d'urine non traités peuvent être conservés entre 2 °C et 8 °C ou sur de la glace. Dans ce cas, on doit veiller à ne pas dépasser les 4 heures qui suivent leur collecte. Les échantillons non traités ne doivent cependant jamais être congelés.

La conservation par le laboratoire des échantillons à une température comprise entre 2° C et 8 °C ne doit jamais excéder 14 jours. Si des périodes de conservation plus longues sont requises, les recommandations du **Tableau 1** sont à effectuer.

**Tableau 1. Durée de conservation des échantillons d'urine traités [66]**

Température de conservation	Durée
Conservation et expédition des échantillons traités	<b>Jusqu'à 5 jours*</b>
Après réception par le site conduisant les tests :	
2 °C à 8°C	<b>Jusqu'à 14 jours</b>
-35 °C à -15°C	<b>Jusqu'à 11 mois**</b>
A – 65° C ou en dessous	<b>Jusqu' à 36 mois**</b>

\*Durée autorisée pour un envoi à température ambiante ou congelé

\*\*Durée autorisée après conservation sous congélation

Les échantillons d'urine traités peuvent subir un total de 5 cycles de congélation-décongélation.

#### 4.3.2- Conservation des échantillons après les tests

Les échantillons qui ont été testés doivent être rangés dans un portoir en position verticale. Il est nécessaire de recouvrir d'une nouvelle barrière de plastique ou d'aluminium propres tubes de transport d'échantillons avec des bouchons dont l'intégrité fait défaut. Si des échantillons testés doivent être congelés ou envoyés pour être testés dans un autre établissement, il convient de retirer les bouchons pénétrables des tubes de transport d'urine afin de les remplacer par des bouchons non pénétrables

## B- LA PHASE ANALYTIQUE

### 1- Procédure de calibration et de contrôle de qualité

La calibration et le test de contrôle sont réalisées conformément aux recommandations du fournisseur et à chaque fois que cela est jugé nécessaire par le biologiste. Le laboratoire doit respecter les recommandations du fournisseur pour conclure en la validité de la série (Moyenne de RLU ou Unités relatives de lumière), Seuil RLU, Ecart-types, les répliques de RLU des calibrateurs, moyenne des Contrôle...). Un logiciel dédié à l'analyse du test évalue automatiquement les résultats obtenus en fonction des critères exigés par le fournisseur et permet au biologiste de conclure en la validité ou non de la série.

### 2- Matériel

Le matériel sera entre autres constitué des articles requis pour la réalisation d'analyses de biologie moléculaire (réactifs, bain-marie, vortex, pipeteurs, kits...) et d'un luminomètre pour la détection.

### 3- Méthode de dosage

Pour le dosage du PCA3, trois méthodes se sont succédées, la méthode RT-PCR en temps réel, la méthode NASBA, et plus récemment la méthode TMA[5][68].

➤ **RT-PCR en temps réel**

C'est la première technique utilisée dans cette application. Il s'agit d'une technique classique d'amplification sélective, assortie d'une évaluation en temps réel du nombre de copies ainsi amplifiées[68]. Le principe général de cette méthode est présenté en **Annexes 5**.

➤ **NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) (Annexes6)**

Technique d'amplification de l'ARN différente, la NASBA est la deuxième méthode utilisée dans cette application. Elle a permis d'éviter certaines étapes de la RT-PCR notamment la dénaturation itérative des brins amplifiés, et donc un gain de temps, utile à une démarche diagnostique avec rendu rapide des résultats. [5]

➤ **TMA (Transcription-Mediated Amplification)[66]**

C'est la méthode la plus récemment utilisée au cours de la réalisation du test PCA3. Il en résulte l'isolement spécifique de cet ARN d'intérêt qui seul, est alors soumis à l'amplification. Son principe est détaillé ci-dessous.

**4- Principe du test PCA3 selon la méthode TMA**

Le test PCA3 associe les technologies de capture de cible, de **TMA** et de protection contre l'hybridation (**HPA**) pour, respectivement, simplifier le traitement des échantillons d'urine, amplifier l'ARN cible et détecter l'amplicon.

Pour la réalisation du test PCA3, les molécules d'ARNm(PSA ou PCA3) présentes dans les urines sont d'abord **hybridées** par des oligonucléotides de capture. Ces oligonucléotides sont des molécules complémentaires aux régions spécifiques de la séquence des ARNm présents dans les urines. Au cours de cette hybridation, un oligonucléotide de capture distinct sera utilisé pour chaque région spécifique des ARNm. Les ARNm cibles hybridés sont ensuite **capturés** sur des microparticules magnétiques puis **séparés** des urines par procédé

magnétique. Des étapes de lavage sont alors effectuées pour éliminer les composants exogènes.

**L'amplification de cible** se produit via la méthode d'amplification TMA basée sur la transcription qui utilise deux enzymes : la transcriptase inverse du virus de la leucémie murine de Moloney (MMLV) et l'ARN polymérase T7. On utilise un seul jeu d'amorces pour chaque cible. La transcriptase inverse du MMLV sert à générer une copie d'ADN de la séquence de la cible. L'ARN polymérase T7 produit de multiples copies de l'amplicon de l'ARNm à partir de la matrice de copie de l'ADN.

**La détection** s'effectue par technique **HPA**(Hybridization Protection Assay) au moyen de sondes monocaténares et chimiluminescentes d'acide nucléique marqué et qui sont complémentaires à l'amplicon. Des sondes d'acide nucléique distinctes sont utilisées pour chaque amplicon cible. Ces sondes s'hybrident spécifiquement à l'amplicon. Un réactif de sélection différencie les sondes hybridées aux amplicons de celles qui ne le sont pas et procède à la désactivation de ces dernières. Lors de l'étape de détection, un signal chimiluminescent produit par la sonde hybridée est mesuré dans un luminomètre et transcrit en Unités relatives de lumière (RLU).

Les ARNm du PCA3 et du PSA sont enfin quantifiés dans des tubes distincts puis le score PCA3 est établi. [66]

## **5- Procédure du test**

La procédure du test est constituée de plusieurs étapes qui sont:

- la préparation de la zone de travail,
- la reconstitution et la préparation des réactifs,
- l'installation des portoirs,
- la vérification des informations relatives aux concentrations,
- la configuration du logiciel du test, la préparation des échantillons,
- la préamplification,
- l'amplification de l'ADN,

- la post-amplification,
- la détection qui est alors suivie du calcul du score et de l'interprétation des résultats.

Tout au long de ces étapes, il convient d'appliquer les recommandations ainsi que les procédures élaborées pour cette activité afin d'écartier tout risque de contamination croisée pendant les étapes de manipulation des échantillons. En effet, les échantillons d'urine contiennent des taux élevés d'ARNm cible. Il conviendrait de veiller au bon respect des recommandations.

### **5.1- Préparation de la zone de travail**

La préparation de la zone de travail consiste à apprêter trois bains-marie. Pour éviter une contamination croisée, les bains-marie doivent chacun être réservés à une étape spécifique du test. Deux d'entre eux seront chauffés à 62 °C et réservés pour la préamplification et la post-amplification, et un troisième sera chauffé à 42 °C pour l'amplification. L'opérateur devra s'assurer que ces bains-marie contiennent une quantité d'eau suffisante (le niveau d'eau des bains-marie doit avoir une profondeur de 3,8 cm à 5,0 cm).

Avant d'entreprendre toute manipulation concernant le test, les recommandations pré analytiques présentées en haut doivent être observées (désinfection du plan de travail et du matériel nécessaire à la réalisation du test avec une solution d'hypochlorite de sodium entre 2,5 % et 3,5 % (0,35 à 0,5 M), mise en contact de la solution d'hypochlorite de sodium avec des surfaces et des pipeteurs pendant au moins 1 minute, rinçage soigneux du matériel avec de l'eau pour éviter toute piqure de corrosion...). [66]

### **5.2- Reconstitution et préparation des réactifs**

Comme avec tout système de réactif, l'excès de poudre sur certains gants peut entraîner la contamination des tubes ouverts. L'une des recommandations majeures à cette étape est donc de veiller à ce que les opérateurs utilisent des gants sans poudre. Les réactifs accompagnés également de symboles de risque et de sécurité doivent être manipulés avec le plus grand des soins possibles et conservés aux températures requises pour leur bon usage.

Les réactifs ayant dépassé la date limite d'utilisation ne doivent plus être utilisés. Des réactifs de lot différents ne doivent jamais être échangés, mélangés ou combinés. La disposition précédente s'applique également à tous les réactifs ayant eu des températures de conservation différentes. Cependant, les réactifs de test peuvent être utilisés avec des kits de contrôles et des calibrateurs qui ont des lots différents.

Le réactif d'amplification, le réactif enzymatique ainsi que le réactif sonde, seront combinés respectivement à leur solution de reconstitution avant leur usage. Il faudra au préalable laisser la solution de reconstitution parvenir à température ambiante avant une quelconque utilisation. Dans le cas où elle aurait été réfrigérée,

➤ Si le réactif d'amplification reconstitué contient un précipité il conviendra de le chauffer à 62 °C pendant 1 à 2 minutes dans la zone de préamplification.

➤ Si le réactif de sonde reconstitué contient un précipité, il sera également chauffé à 62 °C pendant 1 à 2 minutes mais dans ce cas dans la zone de post-amplification. Elle pourra alors être utilisée, même s'il reste toujours des précipités résiduels.

Après ces étapes, un mélange délicat par simple retournement est nécessaire pour la remise en suspension du contenu des différents flacons à réactifs.

### **5.3- Installation des portoirs.**

A cette étape de la procédure, un portoir sera réservé à chaque analyte (un portoir pour le PCA3 et un autre pour le PSA). Cependant si le nombre d'échantillons est relativement faible, il est possible de tester les deux analytes sur un seul portoir. Sur chaque portoir, on se doit de placer un nombre de tubes suffisant pour les différents calibrateurs, les contrôles et les échantillons de chaque analyte. Il faut veiller à ne pas laisser de tubes vides entre les calibrateurs, les contrôles et les échantillons. Le **tableau 2** décrit les positions respectives des calibrateurs, des contrôles et des échantillons sur le portoir du PCA3 et du PSA.

**Tableau 2. Préparation du portoir – exemple[66]**

<b>Position de portoir</b>	<b>Description de l'échantillon</b>	<b>*Concentration cible du PCA3 (Copies/ml)</b>	<b>*Concentration cible du PSA (Copies/ml)</b>
<b>1 à 3</b>	<b>Calibrateur 1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>4 à 6</b>	<b>Calibrateur 2</b>	<b>250</b>	<b>7.500</b>
<b>7 à 9</b>	<b>Calibrateur 3</b>	<b>2.500</b>	<b>75.000</b>
<b>10 à 12</b>	<b>Calibrateur 4</b>	<b>25.000</b>	<b>750.000</b>
<b>13 à 15</b>	<b>Calibrateur 5</b>	<b>125.000</b>	<b>3.000.000</b>
<b>16 à 17</b>	<b>Contrôle A</b>	<b>1.250</b>	<b>37.500</b>
<b>18 à 19</b>	<b>Contrôle B</b>	<b>62.500</b>	<b>1.500.000</b>
<b>20 à n</b>	<b>Echantillon</b>	<b>Inconnu</b>	<b>Inconnu</b>

\*Les calibrateurs et contrôles positifs PCA3 et PSA ont des valeurs assignés, et les valeurs c/ml effectives des calibrateurs 2 à 5 et des contrôles A et B seront légèrement différentes des concentrations cible figurant dans le tableau et varieront l'un dans l'autre. Les valeurs assignées seront indiquées sur une fiche incluse dans le conditionnement des flacons de calibrateurs et de contrôles et serviront à la calibration et la détermination de la validité de la série.

#### ***5.4- Vérification des informations relatives à la concentration des calibrateurs et des contrôles***

A cette étape, on s'assure avec l'administrateur système du logiciel du test que les informations relatives à la concentration des lots des kits de calibrateurs et de contrôle PCA3 et PSA testés ont été saisies. La saisie des données de concentration est une étape indispensable avant la première utilisation de chaque nouveau lot de kit de calibrateurs et de contrôles. Les séries ultérieures utilisant les calibrateurs et contrôles du même lot de kit ne nécessitent cependant aucune vérification supplémentaire.

### **5.5- Configuration du logiciel du test**

Il convient de générer une liste de travail pour la série de tests à venir au moyen du logiciel. Le logiciel doit se trouver sur un ordinateur situé dans la zone de préamplification pour éviter tout risque de contamination croisée.

### **5.6- Préparation des échantillons**

Pendant la réalisation de cette étape, il convient de laisser les échantillons, les contrôles ainsi que les calibrateurs à température ambiante pour les décongeler et ensuite de mélanger délicatement les flacons qui les contiennent par simple retournement et sans utiliser le vortex.

### **5.7- Préamplification**

La phase de préamplification comprend les étapes d'hybridation, de capture de cible et de lavage.

La préamplification doit s'effectuer sur deux portoirs respectivement réservés aux analytes PCA3 et PSA. La manipulation se fait en parallèle pour les deux analytes. Elle consiste tout d'abord à préparer le réactif de capture de cible puis le rajouter dans le tube réactionnel contenant chaque analyte. Une quantité du calibrateur et des contrôles est ensuite rajoutée dans leurs tubes respectifs. Le mélange du contenu des différents tubes est réalisé avant leur incubation pendant 30 minutes à 62°C au bain-marie. Cette étape permet la réalisation de l'hybridation. Une fois avoir effectué le retrait des tubes du bain-marie, le séchage de leur contenu suivra. Pour ce faire, il convient de les laisser à température ambiante pendant 30 minutes.

Après le séchage, les tubes seront placés sur un socle magnétique pendant 5 à 10 minutes pour l'obtention de particules magnétiques avant l'étape de lavage puis d'aspiration de la totalité du liquide de lavage contenu dans chaque tube tout en retirant les portoirs du socle magnétique. Il semble important cependant d'inspecter visuellement les tubes pour vérifier que le liquide a été totalement aspiré mais aussi que tous les tubes contiennent des billes magnétiques. S'il reste visiblement du liquide, on doit refaire l'aspiration pour le tube en question.

Si la moindre bille de particule magnétique est visible une fois l'aspiration terminée, on considère que le tube peut être accepté. Si aucune bille n'est visible, l'échantillon doit être testé à nouveau. Il convient donc de toujours conserver un surplus d'échantillon à une température égale ou inférieure à 8°C au cas où il s'avère nécessaire de reprendre le test.

Si le même échantillon ne contient pas de particule magnétique après la reprise du test, il est donc recommandé d'effectuer une nouvelle collecte d'échantillon d'urine.

#### **5.8- Amplification de l'ADN**

Pour l'amplification, le réactif d'amplification sera ajouté dans les tubes réactionnels contenant les billes magnétiques. Cette étape sera suivie de l'ajout au milieu d'un autre réactif huileux, suivi du mélange du contenu des tubes. Il est ensuite nécessaire de procéder à une incubation (bain-marie de préamplification) à 62 °C pendant 10 minutes puis de transférer les tubes dans un autre bain-marie à 42 °C (bain-marie d'amplification) pendant 5 minutes. Il convient alors d'ajouter le réactif enzymatique à chacun des mélanges réactionnels. Les tubes sont alors recouverts avec une nouvelle carte de protection. Il s'ensuit ensuite une série d'incubation pour la bonne réalisation de l'amplification.

#### **5.9- Post-amplification**

L'étape de la post-amplification doit se faire dans un intervalle de température compris entre 15 °C et 30 °C. La post-amplification comprend la phase d'hybridation et la phase de sélection.

##### **5.9.1- La phase d'hybridation**

Pendant la phase d'hybridation, les portoirs de tubes précédemment incubés doivent être retirés. Il faut ensuite les transférer dans la zone de post-amplification. Dans cette zone, l'opérateur se doit d'ajouter le réactif de sonde dans chaque tube. Les mélanges réactionnels doivent alors avoir une teinte jaune. Les différents tubes seront après cette étape vortexés pendant un laps de temps pour l'obtention d'une teinte uniforme. On doit veiller à procéder à la nouvelle incubation du portoir dans un bain-marie à 62° C (bain-marie de post-amplification) pendant une vingtaine de minutes puis à le laisser refroidir à température ambiante pendant 5 minutes.

### 5.9.2- La phase de sélection

A cette étape, le réactif de sélection sera ajouté dans chaque tube qui donnera alors une teinte rose. On devra ensuite veiller à vortexer brièvement les différents tubes puis à incuber encore le portoir dans le bain-marie précédent à 62°C pendant 10 minutes. Puis on procède au refroidissement à température ambiante.

### 5.10- Détection

Pour la détection, il conviendra de préparer le luminomètre puis de le charger avec les tubes. Si les tubes de PCA3 et de PSA sont testés en séries consécutives (lorsque les analytes PCA3 et PSA sont testés dans une même série), on veillera à charger tout d'abord les tubes de PCA3 suivis immédiatement des tubes de PSA. On procède après ces étapes à la connexion de l'ordinateur pour le lancement du logiciel utilisé pour commencer la série. Il faudra veiller à compléter la série dans les 2 heures qui suivent la fin de l'incubation à 62 °C de l'étape de sélection.

Au terme de cette détection, les différents tubes seront retirés du luminomètre, par la suite désactivés puis jetés selon la procédure relative à la gestion des déchets.[66]

## C- PHASE POST ANALYTIQUE

### 1- Types de rapports

Une fois la série terminée, le logiciel de test génère deux rapports sur la série, un rapport sur la série brute et un rapport sur les ratios dans le cas de séries consécutives.

#### 1.1- Rapport sur la série brute

Le rapport sur la série brute fournit des informations sur la validité de la série (PASS en cas de réussite ou FAIL en cas d'échec) et sur les tubes réactionnels individuels testés avec le test PCA3. Dans le cas où la série n'est pas valide FAIL (ECHEC), tous les tubes de cette série seront marqués comme non valides.

Pour les séries consécutives (autrement dit, lorsque les analytes PCA3 et PSA sont testés dans une même série), une série d'analyte peut être non valide alors que l'autre série est valide. Les séries et échantillons non valides doivent être testés à nouveau pour l'analyte concerné.

### **1.2- Rapport sur les ratios**

Le logiciel de test génère automatiquement un rapport sur les ratios lors des séries consécutives où les deux séries d'analyte (PSA et PCA3) sont valides. Il calcule et donne aussi le score PCA3 des prélèvements dans le rapport sur les ratios. Au cas où le logiciel ne génère pas les ratios de façon automatique, il est possible de le faire après une correspondance manuelle.

### **1.3- Mise en correspondance manuelle**

Si les analytes PCA3 et PSA sont testés dans des séries différentes, le logiciel n'est pas en mesure de déterminer automatiquement le Score PCA3. La mise en correspondance manuelle des résultats des analytes est donc nécessaire pour déterminer ce score ou la fourchette du PCA3. Après la mise en correspondance manuelle, le ou les score(s) PCA3 pour le ou les prélèvements mis en correspondance figureront dans un nouveau Rapport sur les ratios.

## **2- Interprétation des rapports**

Le score PCA3 est calculé comme ratio des copies d'ARN du PCA3 divisé par les copies d'ARN du PSA et multiplié par 1000. ( $\frac{\text{copies d'ARN du PCA3}}{\text{copies d'ARN du PSA}} * 1000$ )

Les scores PCA3 ne peuvent être calculés qu'en utilisant les résultats de séries et d'échantillons valides. Les séries et échantillons non valides doivent être testés à nouveau pour l'analyte concerné.

Si le score PCA3 validé est inférieur au seuil, le résultat doit être interprété comme étant négatif. Sinon dans le cas où le score PCA3 est supérieur ou égal au seuil, le résultat doit être interprété comme étant positif. Le directeur du laboratoire sera chargé d'établir la valeur seuil. [66]

## **3- Conditions de reprise du test**

### **3.1- Directives pour effectuer un deuxième test**

- Toutes les séries ainsi que tous les échantillons non valides doivent être repris.
- Le ou les échantillons doivent être testés à nouveau en utilisant un nouveau jeu de calibrateurs et de contrôles.

➤ La conservation adéquate d'un excédent de chaque échantillon avant tout nouveau test est essentielle.

➤ Une correspondance manuelle des analytes PCA3 et PSA peut être nécessaire pour déterminer le PCA3 score. [66]

### 3.2- Dilution des échantillons fortement hors normes

➤ Si la concentration extrapolée d'un échantillon est supérieure à la valeur du Calibrateur le plus élevé (calibrateur 5) dans une série valide, le résultat est fortement hors normes. Il convient de reprendre le test en effectuant une dilution au 1/10.

➤ Si, après ce nouveau test, les résultats de l'échantillon sont toujours fortement hors normes, on procède à une nouvelle dilution de l'échantillon jusqu'à ce que les résultats soient interpolés dans la fourchette du calibrateur si nécessaire. Une dilution supplémentaire de la dilution initiale est permise sous réserve que cette dernière ait été correctement conservée. [66]

## 4- Gestion des déchets

Le responsable du laboratoire devra établir une procédure de manipulation, de tri et d'élimination des déchets générés par cette activité. Seul le personnel ayant reçu une formation adéquate pour utiliser le test PCA3 et manipuler correctement des substances infectieuses doit être autorisé à effectuer cette procédure. [66]

## 5- Limites du test

➤ Le test 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 score PCA3. 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.

➤ L'utilisation du test PCA3 est limitée au personnel ayant été formé à la procédure. Le non-respect des instructions du fournisseur peut donner lieu à des résultats erronés.

➤ Les résultats du test PCA3 doivent être interprétés en conjonction avec les autres données de laboratoire et cliniques. Les résultats des tests peuvent être affectés par une collecte impropre des échantillons, une erreur technique ou une confusion entre échantillons [66].

## **D- Synthèse du macro processus PCA3**

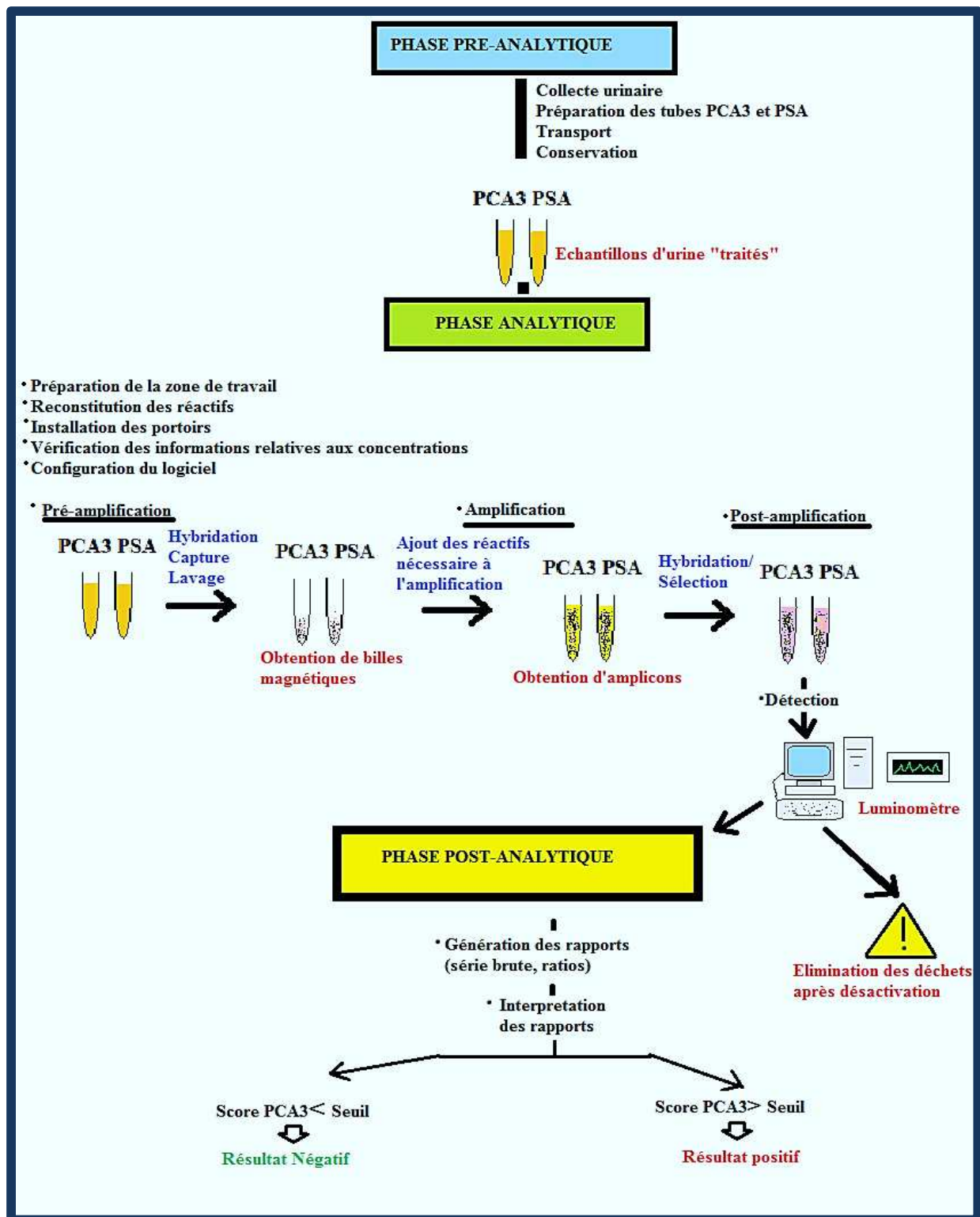


Figure 9. Synthèse du macro processus PCA3

**IV- PLACE DU  
PCA3 PARMI LES  
AUTRES  
MARQUEURS DU  
CANCER DE LA  
PROSTATE**

## A- PLACE DU PCA3 DANS LE DIAGNOSTIC DU CANCER DE LA PROSTATE

### 1- Les acquis du PCA3

Après ces 10 années d'évaluation, des points semblent acquis pour le score PCA3. Le seuil retenu dans la littérature pour considérer ce test comme négatif ou positif est de **35**[69]. Un patient avec un score PCA3 positif ( $\geq 35$ ) a plus de risques d'avoir des biopsies positives qu'un patient avec un score négatif(**Figure10**).Cependant, le seuil retenu doit être d'autant plus bas si l'on veut diminuer le risque de passer à côté d'un cancer de la prostate significatif [70].

L'indication retenue par la FDA américaine pour l'utilisation du test PCA3 concerne les patients aux antécédents de biopsies prostatiques [71]. En cas de biopsies antérieures négatives, le score PCA3 permet de mieux évaluer la nécessité de pratiquer ou non une nouvelle biopsie ou d'assurer une surveillance attentive et régulière. Ainsi, le test PCA3 se positionne comme une aide supplémentaire afin de permettre à l'urologue de mieux juger la nécessité d'une biopsie dans les cas problématiques (augmentation modérée du taux sérique de PSA avec toucher rectal négatif, et biopsies antérieures négatives).Néanmoins au-delà de son usage limité à son indication actuelle, certains auteurs font mention de leur expérience avec ce biomarqueur dans les primo-biopsies[72][73].

La **figure 11** propose un algorithme pour l'utilisation en seconde intention du PCA3.

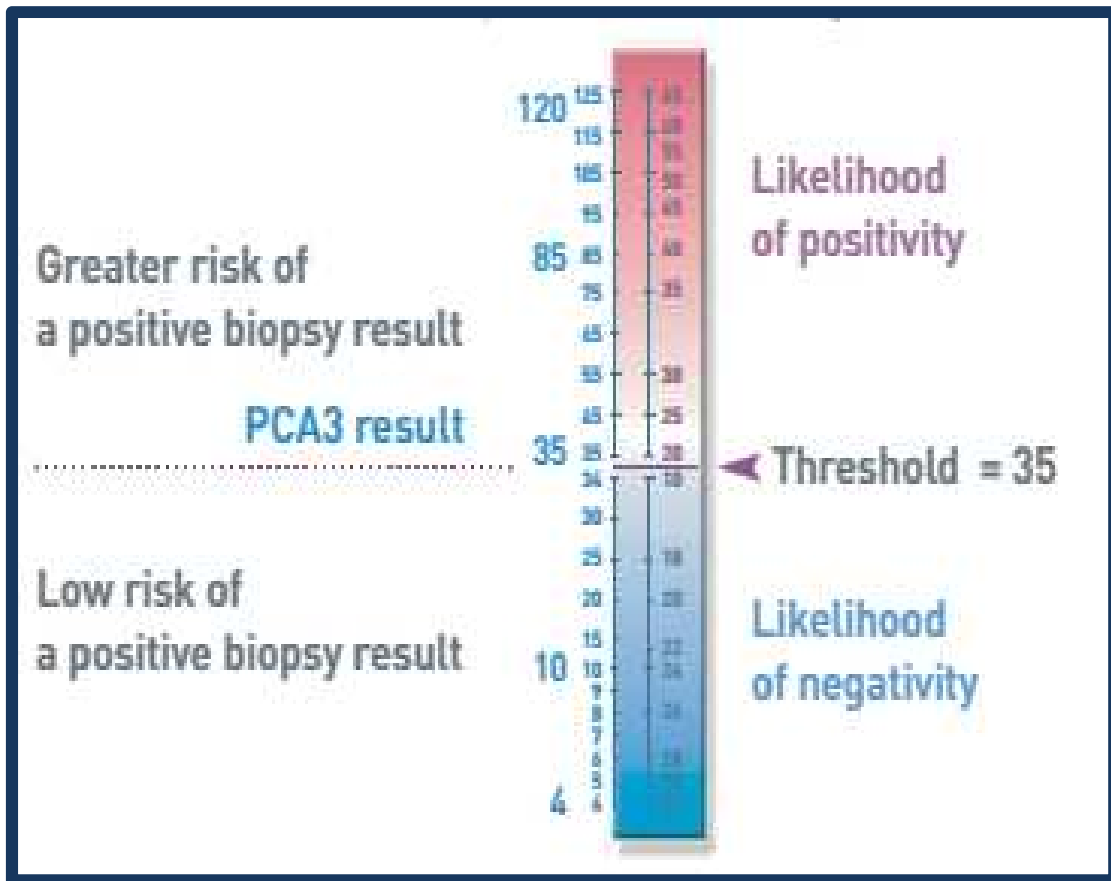


Figure 10. Echelle et interprétation du test PCA3[74]

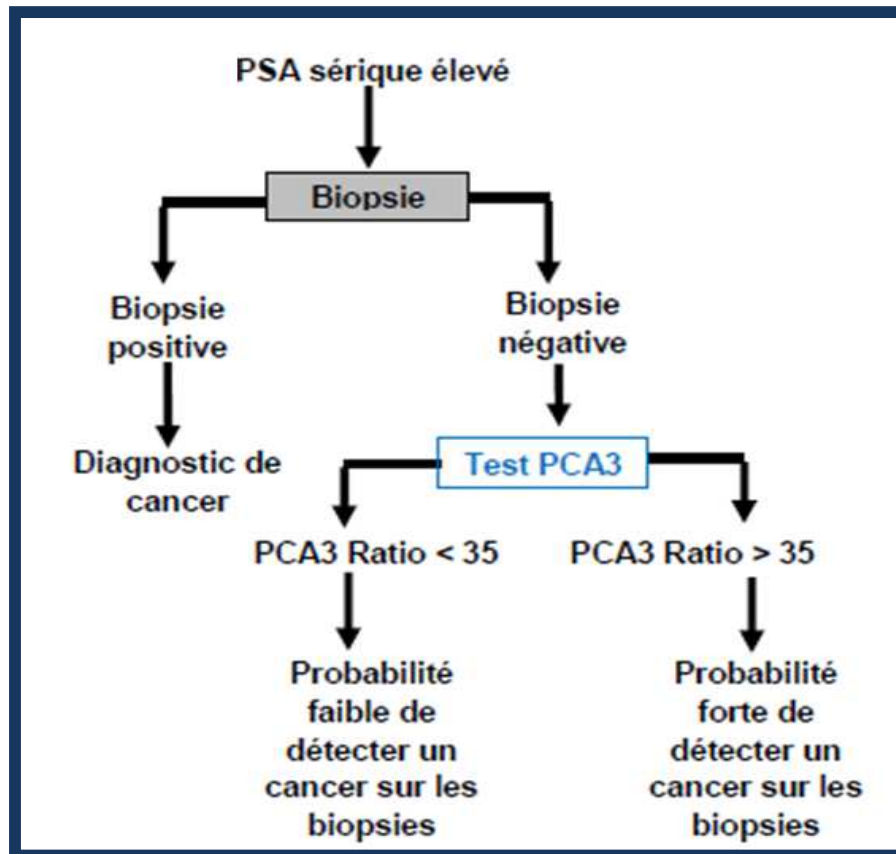


Figure 11. Algorithme d'utilisation de PCA3 en seconde intention pour le diagnostic de cancer de la prostate[75]

## 2- Comparaison du test PCA3 aux autres marqueurs du CaP

### 2.1- Comparaison du test PCA3 avec le PSA

- Le PCA3 semble plus prometteur que le PSA. En effet, ses performances par rapport à celles du PSA sont largement démontrées[32]. Ces études montrent que :
  - le score PCA3 est en moyenne plus élevé chez les patients avec biopsies positives que chez les patients avec biopsies négatives.
  - 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[76].

- On peut cependant affirmer que pour une sensibilité donnée, le test PCA3 apporte toujours une meilleure spécificité que le PSA sérique[76].
- La meilleure spécificité du test urinaire PCA3 s'accompagne d'une meilleure valeur prédictive négative[77].
- Les performances du PCA3 sont également maintenues chez les patients ayant un PSA dans la zone grise (2-10 ng/ml ou 4-10 ng/ml selon les auteurs) ou ayant des antécédents de biopsies prostatiques[78].
- Une corrélation positive du score PCA3 à l'âge (sa valeur augmente proportionnellement avec l'âge des patients)[79].
- Un autre avantage dont dispose le PCA3 par rapport au PSA est son intervention dans le diagnostic différentiel du CaP avec d'autres pathologies de la prostate telles que la néoplasie intra épithéliale de haut grade (HGPI), l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ou encore les prostatites. Dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ainsi que les prostatites, le score PCA3 reste bas[48][80][57].

Dans la néoplasie intra épithéliale, il a été suggéré par plusieurs études que les patients souffrant de cette affection ont un score PCA3 moyen plus important que celui des patients avec d'autres conditions prostatiques bénignes (prostate normale ou HBP). Mais ce score PCA3 demeure moins important que celui des patients avec cancer[80 ;81].

Aucune étude n'a actuellement mesuré l'expression du gène PCA3 dans les lésions d'ASAP (Atypical Small Acinar Proliferation).[58]

## **2.2- Comparaison du PCA3 avec les nouveaux marqueurs du CaP**

En plus de sa comparaison avec le PSA, des études ont évalué les performances du PCA3 par rapport à celles d'autres marqueurs comme le [-2] proPSA, l'index *phi*, les gènes de fusion TMPRSS2:ERG.

### **2.2.1- Comparaison du PCA3 et du [-2] proPSA**

Dans une étude récente [72], il a été démontré des performances similaires de ces deux marqueurs. L'analyse statistique a permis d'affirmer l'absence de différence significative des

AUC relatives aux deux marqueurs, le PCA3 et le [-2] proPSA ( $AUC_{pca3}= 0,73$  et  $AUC_{2pPSA}=0,76$  ;( $p= 0.417$ ))[82].

### 2.2.2- Comparaison du PCA3 et de l'index *phi*

La comparaison du PCA3, du [-2] proPSA exprimé sous forme d'index *phi* n'a été faite dans quatre études [83]. Celles-ci ont porté chacune respectivement sur 151 [84], 160 [85], 246 [44] et 300 patients [82]. *Stephan*[44] (étude de 246 patients) montre des performances similaires entre ces deux marqueurs ( $p=0.21$ ). Le même constat est fait par l'étude comportant 300 patients ( $p=0.247$ ,  $AUC_{phi}=0,77$  et  $AUC_{PCA3}=0,73$ ) pour un PSA sérique total compris dans la zone grise (2–10 ng/ml)[82].

Dans l'étude de *Scattoni* ( $n=151$  patients) [84], il existe une différence significative limite ( $p=0.043$ ) dans la comparaison des AUC de ces deux marqueurs. L'auteur retrouve une meilleure aire sous la courbe avec l'index *phi* par comparaison avec le PCA3 ( $AUC_{PCA3} 0,59$ ;  $AUC_{phi}=0,7$ )[84]. Selon une étude récente, l'index *phi* semble s'accompagner d'un meilleur bénéfice clinique pour le nombre de biopsies évitées et le risque d'ignorer un cancer, alors que le score PCA3 ferait mieux la distinction entre les patients porteurs d'un cancer de la prostate et ceux porteurs d'une néoplasie prostatique intraépithéliale de haut grade (HGPIIN)[84]. Cela devrait se confirmer par d'autres études portant sur des cohortes plus importantes.

### 2.2.3- Comparaison du PCA3 et des gènes de fusion TMPRSS2:ERG

Dans un travail récent [44] comparant le PCA3 aux gènes de fusion TMPRSS2:ERG (nouveau marqueur urinaire), les auteurs estiment que le PCA3 présente de meilleures performances que celles des gènes de fusion ( $AUC_{gènes\ de\ fusion}=0,63$  et  $AUC_{PCA3}$  variant entre 0,7 et 0,77).

D'autres auteurs préconisent de combiner ces deux marqueurs pour obtenir des résultats plus prometteurs. En effet, la combinaison des deux marqueurs donne une meilleure stratification des patients selon le risque de positivité des biopsies, et apporte de surcroît une corrélation entre le risque ainsi défini et le risque d'avoir un cancer.[84 ; 86]

Le **tableau 3** récapitule les performances comparées du PCA3 avec les différents marqueurs précédemment évoqués.

**Tableau 3. Caractéristiques générales et résultats des études comparant les performances du PCA3 à celles des autres marqueurs du CaP (PSA, *phi*, %[-2] proPSA, gènes de fusion)**

Auteur	Année	Pays	Population (effectif)	Âge médian	PCA3 médian (%)	PSA moyen (ng/ml)	<i>Phi</i> médian	2pPSA (%)
<b>Christian [87]</b>	2010	Chili	n=64	62	31,7	5,7	NP*	NP*
<b>Virginie [78]</b>	2011	France	n = 240	63	33	5,05	NP*	NP*
<b>Pepe [88]</b>	2012	Italie	n= 118	62,5	59	8,5	NP*	NP*
<b>Perdonà [85]</b>	2012	Italie	n=160	NP*	NP*	NP*	NP*	NP*
<b>Alain [89]</b>	2013	France	n=594	63	30	5,9	NP*	NP*
<b>Matteo [82]</b>	2013	Italie	n=300	60	40	6,18	52,45	2,31
<b>Stephan [44]</b>	2013	Allemagne	n=246	65	30	6,05	42,3	13,6
<b>Scattoni [84]</b>	2013	Italie	n=151	NP*	NP*	NP*	NP*	NP*
<b>Salami [90]</b>	2013	USA	n=45	NP*	NP*	6,5	NP*	NP*
<b>Ettore [91]</b>	2014	Italie	n=734	58,2	44	6,6	NP*	NP*

NP\* : Non Précisé

**Tableau3 (Suite).Caractéristiques générales et résultats des études comparant les performances du PCA3 à celles des autres marqueurs du CaP (PSA, *phi*, % [-2] *pro*PSA, gènes de fusion)**

Auteur	Sp PCA <sub>3</sub> (%)	Sp PSA (%)	Se PCA <sub>3</sub> (%)	Se PSA (%)	AUC PCA <sub>3</sub>	AUC PSA	AUC <i>Phi</i>	AUC % 2pPSA	AUC Gène Fusion	VPP PCA <sub>3</sub> (%)	VPP PSA (%)	VPN PCA <sub>3</sub> (%)	VPN PSA (%)
<b>Christian [87]</b>	<b>87</b>	<b>21</b>	<b>52</b>	<b>83</b>	<b>0,77</b>	<b>0,57</b>	NP*	NP*	NP*	<b>72</b>	<b>40</b>	<b>74</b>	<b>64</b>
<b>Virginie [78]</b>	<b>72</b>	<b>32</b>	<b>59</b>	<b>66</b>	<b>0,70</b>	<b>0,53</b>	NP*	NP*	NP*	NP*	NP*	NP*	NP*
<b>Pepe [88]</b>	<b>41,8</b>	NP*	<b>71,9</b>	NP*	<b>0,634</b>	NP*	NP*	NP*	NP*	<b>31,5</b>	NP*	<b>80</b>	NP*
<b>Perdonà [85]</b>	NP*	NP*	NP*	NP*	<b>0,66</b>	NP*	<b>0,71</b>	<b>0,68</b>	NP*	NP*	NP*	NP*	NP*
<b>Alain [89]</b>	<b>72</b>	NP*	<b>63</b>	NP*	<b>0,743</b>	<b>0,517</b>	NP*	NP*	NP*	NP*	NP*	NP*	NP*
<b>Matteo [82]</b>	<b>40</b>	NP*	NP*	NP*	<b>0,73</b>	<b>0,52</b>	<b>0,77</b>	<b>0,76</b>	NP*	NP*	NP*	NP*	NP*
<b>Stephan [44]</b>	NP*	NP*	NP*	NP*	<b>0,74</b>	NP*	<b>0,68</b>	NP*	<b>0,63</b>	NP*	NP*	NP*	NP*
<b>Scattoni [84]</b>	NP*	NP*	NP*	NP*	<b>0,59</b>	NP*	<b>0,7</b>	NP*	NP*	NP*	NP*	NP*	NP*
<b>Salami [90]</b>	<b>37</b>	<b>93</b>	<b>93</b>	<b>40</b>	<b>0,65</b>	<b>0,67</b>	NP*	NP*	<b>0,77</b>	<b>42</b>	<b>75</b>	<b>92</b>	<b>76</b>
<b>Ettore [91]</b>	<b>51,0</b>	NP*	<b>83,7</b>	NP*	<b>0,851</b>	<b>0,496</b>	NP*	NP*	NP*	<b>22,8</b>	NP*	<b>83,7</b>	NP*

*Sp : Spécificité ; Se : sensibilité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative AUC: aire sous la courbe ; NP\* : Non Précisé*

## **B- PLACE DU PCA3 DANS LE PRONOSTIC DU CAP**

Les études qui ont recherché des corrélations entre le score PCA3 et son rôle dans le pronostic du cancer de la prostate ont rapporté des résultats contradictoires.

En effet :

- La corrélation entre le score PCA3 et le score de Gleason (déterminé sur la biopsie ou sur la pièce de prostatectomie) reste à démontrer.
- L'utilité du PCA3 dans la démonstration du caractère indolent ou agressif du cancer n'a pas encore été prouvée[32].
- Dans un travail portant sur l'étude de la capacité de prédiction du score PCA3 d'une biopsie future chez des patients avec cancer de la prostate apparemment indolent, réalisée dans le cadre d'un protocole de surveillance active, le résultat n'était pas contributif. Mais cette étude doit être considérée avec prudence étant donné l'ancienneté de l'inclusion dans le protocole de surveillance et l'imprécision quant au délai de surveillance après réalisation du test PCA3 [92].

Cependant, des points d'intérêt pronostique sont à noter. En effet, un lien semble pouvoir être établi entre le score PCA3 et le nombre de foyers tumoraux, un score bas étant prédicteur d'une maladie unifocale et potentiellement accessible à un traitement focal[93]. De même, un lien a été suggéré entre le score de PCA3 avec la présence d'engainements périnerveux[94] comme aussi avec l'envahissement des marges de résection[76].

# CONCLUSION

Depuis son introduction , le test urinaire PCA3 a fait l'objet de multiples études qui ont permis de montrer son intérêt pour la prédiction du résultat des biopsies prostatiques. Sa bonne spécificité, notamment par comparaison avec le dosage sérique du PSA, permet à l'urologue de mieux évaluer la pertinence de réaliser des biopsies prostatiques, en particulier chez les patients ayant déjà eu au moins une série de biopsies négatives.

Certains autres points d'intérêt diagnostique du test PCA3 sont actuellement en cours d'acquisition. Il s'agit de son rôle dans le diagnostic différentiel entre le cancer de la prostate et les prostatites aiguës ou chroniques, mais aussi son rôle chez les patients aux antécédents de vaporisation laser de la prostate pour une hypertrophie bénigne. Des études d'évaluation de la stabilité du score PCA3 après une série de biopsies prostatiques sont également en cours.

Malgré ces nombreuses performances, certaines zones obscures demeurent. L'un des problèmes concerne la définition du meilleur seuil pour considérer le test PCA3 comme positif ou négatif qui reste actuellement controversée. Un autre point à élucider est celui des résultats qui peuvent s'avérer faussement négatifs ou faussement positifs pour le score PCA3. Ces faux résultats demeurent problématiques dans la mesure où on n'arrive pas réellement à les expliquer. Une étape également importante à franchir concerne la démonstration de l'impact réel du test urinaire PCA3 sur la prise en charge des patients en pratique.

Au-delà de certains points à éclairer, le test PCA3 a sa place dans le panel des nouveaux marqueurs tels que l'index *phi* et les fusions TMPRSS2:ERG. L'instauration souhaitée au sein du Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'HMIMV de Rabat de cet examen et sa réalisation en association aux autres marqueurs (PSA, index *phi*) pourraient permettre aux malades et aux cliniciens qui les prennent en charge de disposer d'un panel diagnostique performant pour le cancer de la prostate.

# RESUME

# RESUME

**Titre :**LE TEST URINAIRE PCA3 : PLACE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE

**Mots clés :**PCA3- Bio marqueur- Cancer de la Prostate- Urines- Diagnostic

**Auteur :** KAKOU N'Zélébessait Stéphane

**Rapporteur :** *Pr OUZZIF Zohra*

Le cancer de la prostate est reconnu comme l'un des cancers les plus fréquents chez les hommes de plus de 50 ans. Il s'agit d'un problème de santé publique. Les facteurs de risque non modifiables sont l'âge, les facteurs génétiques et la race. Des facteurs comportementaux tels que les infections sexuellement transmissibles, les pesticides, l'alimentation, l'obésité ou encore la variation géographique y sont également associés.

Le diagnostic biologique du cancer de la prostate repose principalement sur un taux élevé de l'antigène spécifique de la prostate PSA. Cependant, il est apparu des limites de ce biomarqueur quant à sa spécificité dans la prédiction des résultats des biopsies ainsi que pour les patients avec des valeurs de PSA comprises dans la zone grise.

Dernièrement, le PCA3, un marqueur détectable dans les urines a été proposé. Ce marqueur montre des points d'intérêt diagnostique et pronostique. Sa bonne spécificité, notamment par comparaison avec le dosage sérique du PSA, permet à l'urologue de mieux évaluer la pertinence de réaliser des biopsies prostatiques, en particulier chez les patients ayant déjà eu au moins une série de biopsies négatives. En plus de cela ce marqueur a une place précieuse dans le panel diagnostique des nouveaux marqueurs du cancer de la prostate. De nombreux points restent cependant à éclairer.

Son implantation dans l'arsenal diagnostique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, en association avec les autres marqueurs préexistants, pourrait permettre aux malades et aux cliniciens qui les prennent en charge de disposer d'un panel diagnostique performant pour le cancer de la prostate.

## **SUMMARY**

**Title: PCA3 URINE TEST: ROLE IN PROSTATE CANCER SCREENING**

**Keys word:** PCA3- Bio marker - Prostate cancer - Urines – Diagnosis

**Author:** KAKOUN'ZélébessaitStéphane

**Supervisor:** Professor OUZZIF Zohra

Prostate cancer is very common with advancing age especially in men over the age of fifty. It is a serious condition and has become a public health issue. The primary risk factors include old age, hereditary and race. Other factors that may be involved include sexually transmitted infections, pesticides, diet, obesity or geographic location.

Prostate cancer is diagnosed by biopsy. An Increased level of PSA in the blood helps in prostate cancer screening. It can detect patients in the diagnostic grey zone however, the PSA test is non-specific for prostate cancer.

Recently a biomarker PCA3 has been proposed for urinary testing. It is specific to prostate cancer cells and a more accurate test for diagnosing prostate cancer. Its specificity and sensitivity compared with serum PSA testing help address some challenges faced by urologists during prostate biopsies especially in men who have had one or more previous negative prostate biopsies. In addition, PCA3 biomarker looks quite promising for prostate cancer diagnosis but needs more research to find exactly how much PCA3 in urine is a sign of prostate cancer.

Its endorsement for prostate cancer diagnosis at the Military Teaching Hospital Mohammed V amongst other biomarkers is to improve the standard of care for patients and a better treatment for prostate cancer.

## ملخص

العنوان: الإختبار البولي PCA3: دوره في علاج سرطان البروستات

:الكلمات الرئيسية

التشخيص-البول - سرطان البروستات- العلاماتالبيولوجية-PCA3

اسم الباحث :كاكونز لبيبيسيستيفان

المقرر :الأستاذ زهرة أوزيف

سرطان البروستات يعد من المشاكل الصحية العامة، هو واحدا من أكثر أنواع السرطان انتشارا لدى الرجال البالغين أكثر من 50 عاما . ومن الأسباب التي تؤدي لإصابة بهذا المرض العمر والعوامل الوراثية والعرقية، وتصنف هذه لأسباب في خانة العوامل الغير القابلة للتعديل. وهناك عوامل سلوكية مثل الأمراض المنقولة جنسيا، والمبيدات الحشرية، والتغذية، والسمنة أو التباين الجغرافي

ويستند التشخيص المخبري لسرطان البروستاتا في المقام الأول على نسبة عالية من البروستات مستضد PSA محدد ومع ذلك، فإنه يبدو أن خصوصية التنبؤ بنتائج الخزعة لهذه العلامات البيولوجية محدودة. ويتجلى ذلك بالنسبة لمرضى يمتلكون PSA مدرج في المنطقة الرمادية.

مؤخرا تم اكتشاف علامة PCA3 في البول تعرض هذه العلامة نقطة التشخيصية لها خصوصية جيدة، لا سيما بالمقارنة مع المصل PSA فهي تسمح للمسالك البولية بتقييم أفضل لتكوين خزعات البروستاتا ، وبخاصة في المرضى الذين لديهم بالفعل سلسلة واحدة على الأقل من الخزعات السلبية. بالإضافة فإن هذه علامة لها مكان في لوحة علامات التشخيص الجديدة لسرطان البروستات. وبرغم من هذه الميزات لا تزال هناك الكثير من القضايا المبهمة ويجب إيضاها.

إضافة هذا العنصر الجديد في ترسانة التشخيصية للمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس مع العلامات الموجودة مسبقا، قد تمكن المرضى والأطباء الذين يعالجوهم من الحصول على لوحة تشخيصية فعالة لمرض سرطان البروستات

# **ANNEXES**

## ANNEXES 1 : CLASSIFICATION TNM

Catégorie	Classification	Descriptif
<b>T</b>  <b>(tumeur primitive)</b>	Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
	T0	Absence de tumeur primitive
	T1	Tumeur non palpable ou non visible à l'imagerie
	T1a	< 5 % de copeaux de résection
	T1b	> 5 % de copeaux de résection
	T1c	Tumeur diagnostiquée par élévation de PSA et biopsie à l'aiguille avec examen anatomopathologique positif
	T2	Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
	T2a	Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
	T2b	Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
	T2c	Atteinte des 2 lobes
	T3	Extension au-delà de la capsule
	T3a	Extension extracapsulaire
	T3b	Extension aux vésicules séminales
	T4	Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne
<b>N</b>  <b>(adénopathies régionales)</b>	Nx	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
	N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
	N1	Métastase ganglionnaire régionale
<b>M</b>  <b>(Métastase à distance)</b>	Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
	M0	Absence de métastase à distance
	M1a	Métastase localisée à un ganglion non régional
	M1b	Métastase osseuse
	M1c	Métastase localisée à d'autres sites

## ANNEXES 2 : Le Score de Gleason

Le score de Gleason est fondé sur le degré de différenciation de la tumeur (degré d'agressivité), qui est coté du grade 1 à 5, évalué après étude au microscope des tissus prostatiques obtenus par biopsies ou par ablation de la prostate.

**Score de 2 à 5** : bon pronostic : il s'agit d'un cancer dont le potentiel de dissémination est faible.

**Score de 6 à 7** : pronostic moyen.

**Score de 8 à 10** : mauvais pronostic : le potentiel de dissémination est élevé.

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

### ANNEXES 3 :Classification d'Amico

Les formes localisées de cancer de la prostate sont classées en fonction de leur risque évolutif à l'aide d'une classification appelée classification d'Amico.

Cette classification différencie trois sous-groupes de cancers de la prostate localisés, définis en fonction de leurs caractéristiques cliniques et biologiques selon leur risque de rechute (risque de rechute biologique 10 ans après un traitement local) : un risque faible, un risque intermédiaire et un risque élevé.

Risque de rechute à 10 ans	Caractéristiques de la tumeur
Faible	TNM $\leq$ T2a et score de Gleason $\leq$ 6 et valeur du PSA $\leq$ 10 ng/ml
Intermédiaire	TNM $\leq$ T2b ou score de Gleason = 7 ou valeur du PSA = 10-20 ng/ml
Élevé	TNM $\geq$ T2c ou score de Gleason $\geq$ 8 ou valeur du PSA $>$ 20 ng/ml



## ANNEXES 5. PRINCIPE DE LA RT-PCR

La RT-PCR (Reverse Transcriptase PCR) est une technique qui associe une transcription réverse suivie d'une PCR. Cette réaction est catalysée par la transcriptase inverse des rétrovirus qui synthétise une chaîne d'ADN à partir d'une matrice d'ARN.

Dans un premier temps, les ARN totaux sont extraits. Les ARNm sont isolés à partir des ARN totaux. Puis, ils sont soumis à la transcriptase inverse qui va générer une copie d'ADN (ADNc) de chaque ARNm. À l'issue de la transcription inverse, les ARNm sont hydrolysés (traitement alcalin, RNase ou température). Les ADNc précédemment synthétisés sont alors répliqués par l'ADN polymérase. D'autres cycles de réaction sont réitérés afin d'amplifier les ADNc en grande quantité.

## ANNEXES 6. PRINCIPE DE LA METHODE NASBA

La NASBA, ou NucleicAcidSequenceBased Amplification est une technique conçue pour détecter et amplifier des acides nucléiques. L'amplification NASBA se décompose en deux étapes :

### ➤ Une étape linéaire

Une amorce (primer 1), contenant à l'extrémité 5' la séquence promotrice de l'ARN polymérase, s'hybride avec l'ARN cible grâce à son extrémité 3' complémentaire. La transcriptase inverse copie l'acide nucléique à partir de l'extrémité 3' de l'amorce: une molécule bicaténaire hybride ADN / ARN est formée. Le brin d'ARN est ensuite dégradé par la ribonucléase H, puis une seconde amorce (primer 2) s'hybride sur le brin d'ADN restant. Seules les molécules d'ARN des hybrides ADN / ARN sont dégradées par la RNase, qui n'a pas d'action sur les ARN simples brins. La seconde amorce est alors étendue par l'AMV-RT pour former un ADN intermédiaire à 2 brins, contenant le promoteur de la polymérase d'ARN T7 nécessaire pour la transcription et apporté par l'amorce 1. Lors de cette première phase, l'amplification du signal nucléotidique suit un modèle linéaire: la quantité d'ADN double brin formé est directement proportionnelle au taux d'ARN cible de départ.

### ➤ Une étape d'amplification exponentielle

L'ARN T7 polymérase permet la transcription de cet ADN en un grand nombre de copies d'ARN. L'ARN formé est un ARN antisens, (complémentaire de l'ARN cible initial). Cet ARN est ensuite utilisé comme matrice dans un nouveau cycle d'amplification.

L'amorce 2 s'hybride à l'ARN puis l'action de l'AMV-RT et de la RNase permet la formation d'un ADN complémentaire simple brin. L'amorce 1 et l'AMV-RT permettent ensuite la formation d'un ADN double brin, contenant également la région promotrice de

l'ARN T7 polymérase. De nombreuses copies d'ARN antisens sont ainsi produites à partir de cet ADN (action de la T7 polymérase) et initieront un nouveau cycle d'amplification.

Les amplicons produits sont complémentaires de l'ARN cible (ARN antisens).

## ANNEXES 7. DEFINITION DE QUELQUES NOTIONS UTILISEES

**Aire sous la courbe :** Une aire sous la courbe (ROC ou AUC) est le tracé des valeurs de la sensibilité Se en fonction de 1-Spécificité.

**Amplicon :** un amplicon est un fragment d'ADN amplifié par PCR

**Dysurie:** La dysurie est la difficulté à l'évacuation de la vessie, sans tenir compte de la douleur qui peut être associée

**Hématurie:** présence de sang dans les urines

**Hémospemie:** présence de sang dans le sperme

**Impériosité urinaire:** besoin urgent, ressenti par le patient, d'avoir à vider sa vessie

**Néoplasie intra épithéliale prostatique :** affection caractérisée par une prolifération de cellules épithéliales qui bordent les canaux prostatiques.

**Pollakiurie:** fréquence excessive des mictions

**Sensibilité :** La sensibilité d'un signe pour une maladie est la probabilité que le signe soit présent si le sujet est atteint de la maladie considérée.

**Spécificité :** La spécificité d'un signe pour une maladie est la probabilité que le signe soit absent si le sujet n'est pas atteint de la maladie.

**Valeur prédictive négative :** la valeur prédictive négative d'un signe pour une maladie est la probabilité que le sujet soit indemne de la maladie si le signe est absent.

**Valeur prédictive positive :** la valeur prédictive positive d'un signe pour une maladie est la probabilité que le sujet soit atteint de la maladie si le signe est présent.

# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

[1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62: 10–29.

[2] Haute Autorité de Santé. Cancer de la prostate: Identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) de population d'hommes à haut risque? Rapport d'orientation. Saint-Denis La Plaine: HAS.2012.

[3] Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin. 2011; 61:212–236.

[4] Vlaeminck-Guillem V. Mise au point Le test urinaire PCA3 : quelles perspectives ? Médecine Nucléaire. 2014; 38;21–30.

[5] V. Vlaeminck-Guillem, A. Ruffion, J. Andre. Place du test urinaire PCA3 pour le diagnostic du cancer de la prostate. Progrès en urologie. 2008 : 18 ; 259—265.

[6] N. Barry Delongchamps. FORMATION MÉDICALE CONTINUE : LE POINT SUR... Cancer de la prostate : mise au point 2014. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle. 2014 : 95, 725—728.

[7] Maciej Salagierski, Marek Sosnowski. How accurate is our prediction of biopsy outcome? pCa3-based nomograms in personalized diagnosis of prostate cancer. Central european Journal of urology. 2012; 65:3.

[8] Haute Autorité de Santé. Détection précoce du cancer de la prostate: Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Mai 2013.

[9] Available from: [http://www.edoctor.ch/front\\_fr/advice/read/cid/99](http://www.edoctor.ch/front_fr/advice/read/cid/99)

- [10] D'après la faculté de médecine de Sfax. Available from: [www.dematice.org/ressources/DCEM2/urologie/D2\\_uro\\_005/co/Module\\_HBP\\_2.html](http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/urologie/D2_uro_005/co/Module_HBP_2.html)
- [11] Haute Autorité de Santé. La prise en charge du cancer de la prostate. Guide patient - affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. Available from: [www.hassante.fr/portail/jcms/c\\_985394/ald-n-30-cancer-de-la-prostate?xtmc=&xtcr=2](http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_985394/ald-n-30-cancer-de-la-prostate?xtmc=&xtcr=2)
- [12] Mohammed AdnaneTazi,AbdelouahedEr-Raki,NoureddineBenjaafar. Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–2008. *ecancer* 2013, 7:338 DOI: 10.3332/ecancer.2013.338.
- [13] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 18/12/2013.
- [14] Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012; 13:790-801.
- [15] Rebecca Siegel, MPH ; Jiemin Ma, PhD ; ZhaohuiZou, MS ; AhmedinJemal, DVM, PhD.CA. Cancer Statistics, 2014. *CANCER J CLIN* 2014;64:9–29.

- [16] Michael F Leitzmann, Sabine Rohrmann. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical Epidemiology*. 2012;4 1–11.
- [17] Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) of the National Cancer Institute. Fast Stats: An interactive tool for access to SEER cancer statistics. Bethesda, MD: SEER, National Cancer Institute. Available from: [www.seer.cancer.gov/faststats](http://www.seer.cancer.gov/faststats). Accessed November 11, 2011.
- [18] Williams N, Hughes LJ, Turner EL, et al. Prostate-specific antigen testing rates remain low in UK general practice: a cross-sectional study in six English cities . *BJU* 2011. 108:1402-8.
- [19] Yoav Ben-Shlomo et al. The risk of prostate cancer amongst Black men in the United Kingdom: The PROCESS cohort study. *European Urology*. 2008; 53 99-105.
- [20] Metcalfe C, Patel B, Evans S, Ibrahim F, Anson K, Chingwundoh F, et al. The risk of prostate cancer amongst South Asian men in southern England: the PROCESS cohort study. *BJU Int*. 2008; 102:1407–1412.
- [21] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
- [22] Cheng I, Witte JS, Jacobsen SJ, et al. Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: the California Men’s Health Study. *PLoS One*. 2010;5(1):e8736.
- [23] Stark JR, Judson G, Alderete JF, et al. Prospective study of *Trichomonas vaginalis* infection and prostate cancer incidence and mortality: Physicians’ Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 1406–1411.

[24] American Institute for Cancer Research (AICR)/World Cancer Research Fund. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington, DC: AICR.2007.

[25] Rohrmann S, Linseisen J, Key TJ, et al. Alcohol consumption and the risk for prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*2008;17(5):1282–1287.

[26] Watters JL, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Albanes D. Alcoholic beverages and prostate cancer in a prospective US cohort study. *Am J Epidemiol.* 2010; 172; 773–780.

[27] Wigle DT, Turner MC, Gomes J, Parent M-E:Role of hormonal and other factors in human prostate cancer. *Eur J Toxicol Environ Health Part B, CritRev.* 2008,11:242–259.

[28] J.-R. Ndong, P. Blanchet, L. Multigner. Pesticides et cancer de la prostate : données épidémiologiques. *Bull Cancer.* février 2009 : 96 ; 2.

[28] S. Larré et al. Impact de l'obésité sur le PSA lors du dépistage du cancer de la prostate. *Progrès en Urologie.* 2007; 17: 15-8 18.

[29] Têtevide D. Représentations et perceptions des hommes vis à vis du toucher rectal dans le cadre du dépistage individuel du cancer de la prostate [thèse]. Clermont Ferrand: Université de Clermont 1; 2010.

- [30] American Urological Association. Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement. Revised (2009). In 2013, the AUA released a new publication, PSA Testing for the Pretreatment Staging and Posttreatment Management of Prostate Cancer: 2013 Revision of 2009 Best Practice Statement. Available from: <http://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-specific-antigen.cfm>
- [31] Vlaeminck-Guillem V. Mise au point Le test urinaire PCA3 : quelles perspectives ? Médecine Nucléaire. 2014. 38:21–30.
- [32] Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 5:CD006576.
- [33] TIRYAKIOGLU D, BILGIN E, HOLDENRIEDER S, DALAY N. miR-141 and miR-375 induction and release are different from PSA mRNA and PCA3 upon androgen stimulation of LNCaP cells. BIOMEDICAL REPORTS. 2013. 1: 802-806.
- [34] Sokoll LJ, Wang Y, Feng Z, et al. (-2) proPSA for prostate cancer detection: an NCI early detection research network validation study. J Urol. 2008; 180:539—43.
- [35] Houlgatte A, Vincendeau S, Desfemmes F. Place du -2proPSA et de l'index phi dans la détection précoce du cancer de prostate : évaluation sur une série de 452 patients. Progrès en urologie. 2012; 22: 279—28.
- [36] Jansen FH, van Schaik RHN, Kurstjens J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. EurUrol. 2010; 57:921—7.

- [37] A. Houlgatte. Du PSA total au (-2) proPSA et à l'index Phi : évolution d'un marqueur prostatique : place actuel dans la prise en charge du cancer de prostate. *Médecine Nucléaire*. 2014; 38: 18–20.
- [38] Guéry T, Forzy G, Bonnal F-L. Le prostate Health Index (PHI) a-t-il une place dans l'arsenal du dépistage biologique du cancer de la prostate? Etude préliminaire. *LigandAssay*. 2011; 16.
- [39] Biomnis. DS12 - FÉVRIER 2014. Availablefrom: [www.biomnis.com](http://www.biomnis.com)
- [40] Diamandis EP. Early prostate cancer antigen-2: a controversial prostate cancer biomarker. *Clin Chem*. 2010; 56: 542-4.
- [41] Zhao Z, Zeng G, Zhong W. Serum early prostate cancer antigen (EPCA) as a significant predictor of incidental prostate cancer in patients undergoing transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2010; 70: 1788-98.
- [42] Cao DL, Ye DW, Zhang HL, Yao XD. Efforts to resolve the contradictions in early diagnosis of prostate cancer: a comparison of different algorithms of sarcosine in urine. *Prostate Cancer Dis*. 2011; 14: 166-7.
- [43] Stephan C, Semjonow A, Schulze-Forster K, Cammann H. Parallel measurement of urinary PCA3 and TMPRSS2:ERG with serum [-2]proPSA based Phi for prostate cancer detection. *EurUrol Suppl*. 2013;12:e859.
- [44] Th. Bessede. Les nouveaux marqueurs biologiques du cancer de la prostate. *Progrès en urologie*. 2011 .21, supplément 2, S63-S67.

- [46] Available from: [http://www.docteurclic.com/galerie-photos/image\\_3053.jpg](http://www.docteurclic.com/galerie-photos/image_3053.jpg)
- [47] Gauchez A S. Mise au point Cancer de la prostate : les marqueurs biologiques. *Médecine Nucléaire*. 2011 ; 35: 373–377.
- [48] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Survie attendue des patients atteints de cancers en France: état des lieux. Avril 2010. Available from: [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
- [49] Casanova-Salas I, Rubio-Briones J, Calatrava A, Mancarella C. Identification of miR-187 and miR-182 as Biomarkers of Early Diagnosis and Prognosis in Patients with Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy. *The Journal of Urology*. July 2014; 192: 252-259.
- [50] Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368: 436–45.
- [51] Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, et al. The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.05.048>
- [52] Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 622–32.
- [53] Trachtenberg J, Bogaards A, Weersink RA, Haider MA, Evans A, McCluskey SA, et al. Vascular targeted photodynamic therapy with palladium-bacteriopheophorbide photosensitizer for recurrent prostate cancer following definitive radiation therapy: assessment of safety and treatment response. *J Urol*. 2007;178:1974–9.

[54]INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Les traitements du cancer de la prostate. CANCERINFO. Novembre 2010. Available from: [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

[55]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.

[56]L. Salomon, D. Azria, C. Bastide, P. Beuzeboc. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie.* 2010, 20 Suppl. 4, S217–S252.

[57]Clarke RA, Zhao Z, Guo AY, Roper K, Teng L, Fang ZM, Samaratunga H, Lavin MF, Gardiner RA:New genomic structure for prostate cancer specific gene PCA3 within BMCC1: implications for prostate cancer detection and progression.*PLoS One.* 2009,4: e4995.

[58] Vlaeminck-Guillem V. Test urinaire PCA3, cancer de la prostate et autres pathologies prostatiques. *Immuno-analyse et biologie spécialisée.* 2012; 27: 104—111.

[59]Altintas DM, Allioli N, Decaussin M, de Bernard S, Ruffion A, Samarut J, et al. Differentially expressed androgen-regulated genes in androgensensitive tissues reveal potential biomarkers of early prostate cancer.*PLoS One;* 2013;8:e66278.

[60] 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.

[61] Schalken J A, Hessels D, Verhaegh G. new target for therapy in prostate cancer:differential display code 3 (DD3), A highly cancer specific-gene. Urology. 2003; 62: 34-43.

[62] Guillaume Ploussard, Alexandre de la Taille. Progrès en Urologie-FMC. Septembre 2009- N°3.

[63] John R. Day, Matthias Jost, Mark A. Reynolds, Jack Groskopf, Harry Rittenhouse. PCA3: From basic molecular science to the clinical lab. Cancer Letters. 2011; 301 :1-6.

[64]Lefebvre V, GimenezC,Brochard P. Documents pour le médecin du travail. 2001; 85.

[65] BIOMNIS. Fiche de renseignements cliniques Test PCA3 urinaire. juin 2014.

[66] Test PROGENSA PCA3 2006 – 2013 Gen-Probe Incorporated 501377FR Rév. D.

[67] Available from:[www.ibs-corata.org/medias/direct/1-S4-Ronsin-2009.pdf](http://www.ibs-corata.org/medias/direct/1-S4-Ronsin-2009.pdf)

[68]HesselsD,KleinGunnewiek 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. EurUrol. 2003;44:8—15.

[69]Deras IL, Aubin SM, Blase A et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. J Urol. 2008; 179: 1587-92.

[70] Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, Qian J, Drewnowska KP, Kaminetsky JC, et al. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in

men with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. J Urol. 2012;188:1726–31.

[71] 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;185:2119–25.

[72]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;185:2119–25.

[73]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 CytolHistol. 2012; 34: 96–104.

[74]Biomnis. Biomnis. PRECIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MEDICALES. PCA 3 (PROSTATE CANCER GENE 3). 2012; 1-2.

[75] BIOMNIS. Focus on ProgenSA urine test for PCA3 Clinical significance in the decision-making process for prostate biopsies. Available from: [www.biomnis.com](http://www.biomnis.com)

[76] 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; 190: 389–98.

[77] Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, et al. APTIMA

PCA3molecular urine test: development of amethod to aid in the diagnosis of prostate cancer. Clin Chem. 2006;52:1089—95.

[78] Virginie Vlaeminck-Guillem, Jean-Louis, Campos-Fernandes, Denis Champetier. Intérêt du test urinaire PCA3 dans la décision de biopsie prostatique : l'expérience du Centre hospitalier Lyon-Sud. Ann BiolClin. 2011 ; 69 :31-9.

[79] 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;30:405–10.

[80] Adam A, Engelbrecht MJ, Bornman MS, Manda SO, Moshokoa E, Feilat RA. The role of the PCA3 assay in predicting prostate biopsy outcome in a South African setting. BJU Int. 2011;108:1728—33.

[81] Shappell SB, Fulmer J, Arguello D, et al. PCA3 urine mRNA testing for prostate carcinoma: patterns of use by community urologists and assay performance in reference laboratory setting. Urology. 2009; 73: 363-8.

[82]Ferro M, Bruzzese D, Perdona S, Marino A. Prostate Health Index (Phi) and Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) Significantly Improve Prostate Cancer Detection at Initial Biopsy in a Total PSA Range of 2–10 ng/ml. PLOS ONE. 2013 Jul; 8, e67687.

[83]Carsten S, Ralla B, Jung K. Prostate-specific antigen and other serum and urine markers in prostate cancer. Biochimica et Biophysica Acta. 2014; 1846: 99–112.

[84]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.

[85] S. Perdonà, D. Bruzzese, M. Ferro, R. Autorino, A. Marino, C. Mazzeo, G. Perruolo, M. Longo, R. Spinelli, G. Di Lorenzo, A. Oliva, M. De Sio, R. Damiano, V. Altieri, D. Terracciano. Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy, *Prostate* .2013;73: 227–235.

[86] 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: AUA. 2013.

[87] Valdevenito R, Vergara I, Anabalón P, Sánchez C, et al. PCA3 sensitivity and specificity for prostate cancer detection in patients with abnormal PSA and/or suspicious digital rectal examination. First Latin American experience. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2013; 31: 1522–1526.

[88] Pepe P, Frassetto F, Galia A, Skonieczny G, Aragón F. PCA3 Score and Prostate Cancer Diagnosis at Repeated Saturation Biopsy. Which cut-off: 20 or 35?. *International Braz J Urol*. Aug 2012 , 38: 489-495.

[89] 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. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013 ;14, 17767–80.

[90] 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. *Urologic Oncology*. 2013;31; 566–571.

[91] Capoluongo E, Zambon CF, Basso D, Boccia S. PCA3 score of 20 could improve prostate cancer detection: Results obtained on 734 Italian individuals. *ClinicaChimicaActa* 429 (2014) 46–50.

[92] Tosoian JJ, Loeb S, Kettermann A, Landis P, Elliot DJ, Epstein JI, et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. *J Urol*.2010;183:534–8.

[93] Vlaeminck-Guillem V, Devonec M, Colombel M, Rodriguez-Lafrasse C, Decaussin-Petrucci M, Ruffion A. Urinary PCA3 score predicts prostate cancer multifocality. *J Urol* 2011;185:1234–9.

[94] Liss MA, Santos R, Osann K, Lau A, Ahlering TE, Ornstein DK. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer: association with pathologic features and impact of collection protocols. *World J Urol*. 2011;29:683–8.

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

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



جامعة محمد الخامس  
مدرسة الطب والصيدلة  
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
والله اعلم بالصواب

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

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس الرباط  
كلية الطب والصيدلة - بالرباط

أطروحة رقم: 72

سنة : 2014

## الاختبار البولي PCA3:

# دوره في علاج سرطان البروستات أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

### من طرفه

السيد: كاكو نزيبيسي سظيفان

المزداد في 20 ماي 1990 ببواكي (الكوت إفار)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: البول، سرطان البروستات، العلامات البيولوجية، PCA3 .  
تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد : أحمد عامر

مشرف

أستاذ في طب المسالك البولية  
السيدة: زهرة أوزيف

أستاذة في الكيمياء الأحيائية  
السيد : ياسين سخسوخ

أعضاء

أستاذ في الأحياء الدقيقة  
السيدة: سعاد بنكيران

أستاذ في علم الدم  
السيدة: سميرة المشتاني

أستاذة في الكيمياء الأحيائية